

Flexible Synthese enantiomerenreiner 1,2-Diamine und 2,3-Diaminocarbonsäuren aus 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxiden

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Chemie
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Dipl.-Chem. Christian Schüttler
aus Marburg

Marburg, 2015

Die vorliegende Dissertation entstand in der Zeit von Februar 2010 bis Februar 2015 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Paultheo von Zezschwitz am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg.

Vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg (Hochschulkennziffer 1180) als Dissertation angenommen am^{28.05.2015}.....

Erstgutachter: Prof. Dr. Paultheo von Zezschwitz

Zweitgutachter: Prof. Dr. Gerhard Hilt

Tag der mündlichen Prüfung:^{29.05.2015}.....

Für Silke und Leni Marie

Überblick

Chirale 1,2-Diamine und 2,3-Diaminocarbonsäuren haben als häufig auftretende Struktur motive in Naturstoffen und biologisch aktiven Verbindungen das Interesse von organischen Chemikern geweckt. In dieser Arbeit wurde eine neuartige Synthesemethode entwickelt, die eine enantiomerenreine Darstellung dieser beiden Substanzklassen aus ein und den selben Vorläufermolekülen, den 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxiden, ermöglicht.

Dazu wurde eine bestehende Methode zur Synthese chiraler 1,2-Diamine aus 3,4-disubstituierten 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxiden entscheidend verbessert. Dies beinhaltet einerseits eine Steigerung der Enantiomerenüberschüsse der isolierten 1,2-Diamine. Andererseits konnte die Methode dahingehend erweitert werden, dass die beiden Aminofunktionen schrittweise geschützt werden können. Somit ist es möglich, diese in nachfolgenden Reaktionen nun chemisch unterschiedlich zu adressieren. Im Rahmen dieser Untersuchungen zeigte sich weiterhin, dass aus den 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxiden ebenfalls die Synthese enantiomerenreiner α -tertiärer 2,3-Diamine und somit der Aufbau quartärer Stereozentren möglich ist.

Die Synthese von enantiomerenreinen 2,3-Diaminocarbonsäuren aus 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxiden gelang durch das Verwenden von 3-Aryl-substituierten 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxiden als Startmaterialien. Der Aryl-Rest wurde dazu nach erfolgter Synthese der entsprechenden enantiomerenreinen 1,2-Diamine durch oxidativen Abbau in eine Carboxylgruppe überführt.

Abstract

Chiral 1,2-diamines and 2,3-diamino carboxylic acids have attracted great deal of attention among organic chemists due to their numerous occurrence in natural products and biologically active compounds. Therefore, a novel method was developed, allowing to synthesize these two compound classes out of only one precursor, namely 1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxides.

In this thesis, an existing synthesis of 1,2-diamines out of 3,4-disubstituted 1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxides was essentially improved regarding the enantiomeric excess of the formed diamines. In addition to that, a procedure for a stepwise protection of the two amino groups was developed, which facilitates to distinguish them chemically. In line with this investigation, it was shown, that 1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxides can also serve as precursors for the synthesis of enantiopure α -tertiary 2,3-diamines,

which implies the formation of a quaternary stereocenter.

The synthesis of chiral 2,3-diamino carboxylic acids out of 1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxides was solved by the use of 3-aryl-substituted 1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxides as starting materials. Therefore, the aryl-substituent of the resulting chiral 1,2-diamines was oxidized to a carboxyl group.

Inhaltsverzeichnis

Überblick	i
Abstract	i
Abkürzungsverzeichnis	vi
A. Einleitung	1
A.1. Vicinale Diamine	3
A.1.1. Anwendungsbeispiele vicinaler Diamine	3
A.1.2. Übersicht über bekannte Synthesen vicinaler Diamine	4
A.2. Cyclische Sulfamide und deren Derivate	13
A.2.1. Heterocyclen in der organischen Chemie	13
A.2.2. 1,2,5-Thiadiazolidin-1,1-dioxide	14
A.2.3. 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxide	18
B. Arbeitsgrundlagen	20
B.1. Einführung	20
B.2. Optimierte Synthese von 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxiden	21
B.3. Enantioselektive Darstellung von Thiadiazolidinen und deren Umset- zung zu vicinalen Diaminen	24
B.4. Zusammenfassung des Synthesestands	26
C. Aufgabenstellung	29
D. Hauptteil	31
D.1. Transferhydrierung von Thiadiazol-1,1-dioxiden	31
D.1.1. Übersicht	31
D.1.2. Ergebnisse der Transferhydrierung 3-Aryl-4-alkyl- substituierter Thiadiazole	34
D.1.3. Transferhydrierung Alkyl,Alkyl-substituierter Thiadiazole	40
D.1.4. Transferhydrierung Diaryl-substituierter Thiadiazole	45
D.1.5. Selektivität der Transferhydrierung von Thiadiazolen	52
D.1.6. Zusammenfassung der Ergebnisse zur Transferhydrierung von 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxiden	57
D.2. Diastereoselektive Reduktion von Thiadiazolidinen	60
D.2.1. Vorausgegangene Arbeiten	60

D.2.2. Kontrollexperimente	62
D.2.3. Methodenentwicklung zur diastereoselektiven Reduktion von Thiadiazolinen	65
D.2.4. Isomerisierung von Thiadiazolidinen	87
D.2.5. Zusammenfassung der Ergebnisse zur diastereoselektiven Re- duktion von 1,2,5-Thiadiazolin-1,1-dioxiden	89
D.3. Synthese von 2,3-Diaminocarbonsäuren	91
D.3.1. Übersicht	91
D.3.2. Bekannte Synthesen von 2,3-Diaminocarbonsäuren	93
D.3.3. Vorausgehende Betrachtungen zur Synthese von 2,3- Diaminocarbonsäuren aus Thiadiazolidinen	95
D.3.4. Oxidation 3-Aryl-4-alkyl-substituierter Thiadiazolidine	101
D.3.5. Oxidation <i>N,N'</i> -dialkylierter 3-Aryl-4-alkylthiadiazolidine	109
D.3.6. Oxidation von 1-Aryl-1,2-diaminen	113
D.3.7. Zusammenfassung und Analyse	116
D.4. Orthogonale Schützungen von Thiadiazolidinen	121
D.4.1. Methodenentwicklung	121
D.4.2. Vorüberlegungen zur Wahl der Schutzgruppen	122
D.4.3. <i>N</i> -Methylierung von Thiadiazolinen	124
D.4.4. Boc-Schützungen von Thiadiazolinen	129
D.4.5. TMS-Schützungen von Thiadiazolinen	133
D.4.6. TBS-Schützungen von Thiadiazolinen	142
D.5. α -tertiäre Amine	151
D.5.1. Anwendungen und bekannte Synthesen α -tertiärer Amine	151
D.5.2. Addition an Thiadiazole	155
D.5.3. Addition von Cyanid an Thiadiazole	161
E. Zusammenfassung und Ausblick	173
F. Experimental Section	179
F.1. General Section	179
F.2. Compound Synthesis	181
F.2.1. Synthesis of α -Diketones	181
F.2.2. Synthesis of Thiadiazoles	186
F.2.3. Transfer-Hydrogenation of Thiadiazoles	194
F.2.4. Reduction of Thiadiazolines	211
F.2.5. Isomerization of <i>cis</i> -Thiadiazolidines	229

F.2.6. Cleavage of Aryl-Methyl-Ethers	235
F.2.7. Alkylation of Thiadiazolines	236
F.2.8. Hydrazinolysis of Thiadiazolidines	239
F.2.9. Formation of Trifluoroacetamides	240
F.2.10. Oxidations with Ruthenium(VIII) oxide	242
F.2.11. <i>N</i> -Methylation of Thiadiazolines	247
F.2.12. Boc-Protection of Thiadiazolines	249
F.2.13. <i>N</i> -Silylation of Thiadiazolines	250
F.2.14. Reduction of <i>N</i> -Silylated Thiadiazolines	255
F.2.15. Addition of Grignard-Reagents to <i>N</i> -Silylated Thiadiazolines .	256
F.2.16. Addition of Cyanide to Thiadiazoles	260
G. Literaturverzeichnis	267
H. Anhang	284
H.1. NMR-Spektren	284
H.2. Kristallographische Daten	325

Abkürzungsverzeichnis

9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Alox	Aluminiumoxid
BHT	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylphenol
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BSA	<i>N,O</i> -Bis(trimethylsilyl)acetamid
BSTFA	<i>N,O</i> -Bis(trimethylsilyl)trifluoracetamid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	1,2-Dichlorethan
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylanilin
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
<i>dr</i>	diastereomeric ratio; Diastereomerenverhältnis
<i>ee</i>	enantiomeric excess; Enantiomerenüberschuss
eq.	Äquivalent
HBcat	Catecholboran
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMDS	Hexamethyldisilazan
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LiDBB	Lithium- <i>tert</i> -butylbiphenyl
L-Selektrid	Lithium-tri- <i>sec</i> -butyl-borhydrid (Markenname Sigma Aldrich)
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Mn-Salen	Mangan- <i>N,N'</i> -Ethylenbis(salicylimin)
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NHC	<i>N</i> -heterocyclisches Carben
PG	protecting group; Schutzgruppe
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
<i>p</i> TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure-Monohydrat
Superhydrid	Lithiumtriethylborhydrid
TBACl	Tetrabutylammoniumchlorid

TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
TFE	2,2,2-Trifluorethanol
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
TMSOTf	Trimethylsilyltrifluormethansulfonat
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
Trityl	Triphenylmethyl
TsDPEN	<i>N-p</i> -Tosyl-1,2-diphenylethylendiamin

A. Einleitung

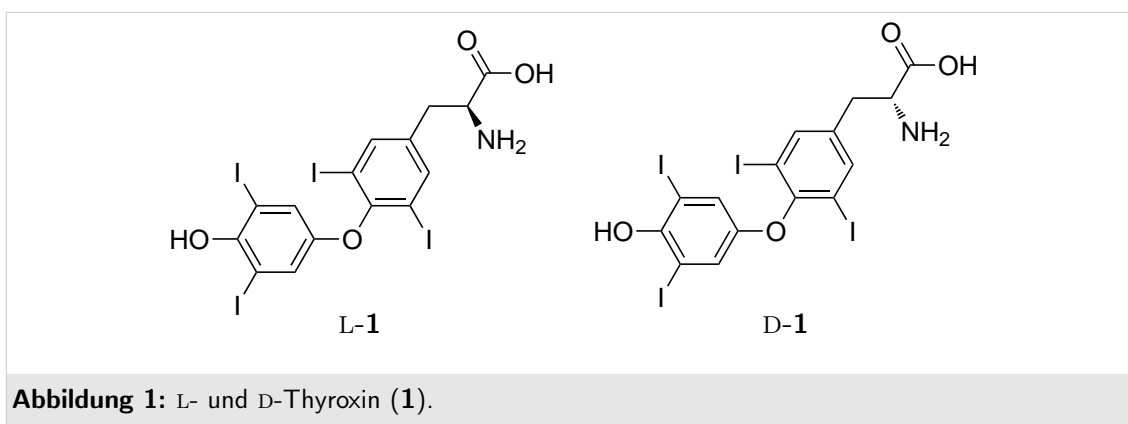
Seit Mitte des 19. Jahrhunderts hat die Chemie als Wissenschaft einen rasanten Aufschwung erlebt. Dieser Entwicklungsprozess ist am deutlichsten zu erkennen, wenn man sich das hieraus resultierende Wachstum der chemischen Industrie vor Augen führt. Die chemische Industrie als eigenständiger Wirtschaftszweig entwickelte sich ab der Mitte des 19. Jahrhunderts. In diese Zeit fallen ebenfalls die Gründungen noch heute bedeutender deutscher Chemieunternehmen, wie *Bayer* (1863), *Hoechst* (ebenfalls 1863, heute *Sanofi-Aventis*) oder aber der *BASF* (1865). In den letzten rund 150 Jahren ist dieser Wirtschaftszweig enorm gewachsen und war im Jahr 2011 mit 184.2 Mrd. Euro Umsatz einer der Antriebsmotoren der deutschen Wirtschaft.^[1] Neben dieser rein wirtschaftlichen Analyse ist der Nutzen der Chemie für die Menschheit jedoch ungleich bedeutender. Die Entwicklung und insbesondere die Verfügbarkeit neuer, von Chemikern synthetisierter Medikamente hat die Lebenserwartung weltweit in den letzten 100 Jahren um mehr als 32 Jahre ansteigen lassen.^[2] In diesem Zusammenhang, gepaart mit den hohen Geburtenraten in Entwicklungs- und Schwellenländern, leisten Chemikalien zur Steigerung der landwirtschaftlichen Erträge, wie Kunstdünger und Pflanzenschutzmittel, wichtige Beiträge dazu, die rasant wachsende Weltbevölkerung zu ernähren.^[3] Aber auch in unserem täglichen Leben ist die Chemie allgegenwärtig. So sind Farbstoffe, Lacke, Kunststoffe, Lebensmittelzusätze und Haushaltschemikalien nur einige wenige Produktbeispiele der chemischen Industrie, die uns täglich begegnen und ohne die ein Leben unter den heute gewohnten Standards nicht mehr möglich wäre.

Um neue Produkte entwickeln oder bereits bestehende verbessern zu können, müssen in den Forschungslaboratorien neue chemische Verbindungen nach Vorgaben und Ansprüchen der chemischen Industrie entwickelt und synthetisiert werden. Da es sich dabei oftmals um Kohlenstoff-basierte Verbindungen handelt, kommt der organischen Chemie dabei eine entscheidende Rolle zu.^[4]

Soll eine solche neue organische Verbindung, sei es in den Forschungslaboratorien der chemischen Industrie oder aber im universitären Forschungsbetrieb, hergestellt werden, ist eine umfangreiche und detaillierte Syntheseplanung unerlässlich. Diese enorme Bedeutung einer soliden Syntheseplanung drückt sich unter anderem darin aus, dass E. J. Corey im Jahr 1990 der Nobelpreis für Chemie für seine Arbeiten zur Retrosynthese verliehen wurde.^[5] Bei einer retrosynthetischen Analyse erfolgt eine Trennung des Moleküls in zwei oder mehrere Molekülbausteine (Synthons), für die jeweils eine Knüpfungsreaktion bekannt ist.

Essentiell sowohl für die retrosynthetische Analyse, als auch für die anschließende Synthese eines Moleküls ist es, einen breiten Fundus an Synthesemethoden zur Verfügung zu haben, auf die während der Syntheseplanung zurückgegriffen werden kann. Dabei muss die verwendete Methode kompatibel zu anderen, im Edukt vorhandenen funktionellen Gruppen sein. Dies macht es unabdingbar, dass gleich mehrere verschiedene Synthesemethoden für die Knüpfung ein und der selben Bindung zur Auswahl stehen, um diejenige auswählen zu können, die unter den gegebenen Umständen am erfolgversprechendsten sein könnte.^[6]

Neben der Konnektivität eines Moleküls ist in den letzten rund 60 Jahren die dreidimensionale Gestalt der Verbindungen zusätzlich in den Fokus der Chemiker gerückt. Dies liegt daran, dass beispielsweise Enantiomere zwar gleiche physikalische Eigenschaften haben, mit einer chiralen Umgebung jedoch unterschiedlich wechselwirken und somit gegebenenfalls verschiedene biologische Eigenschaften besitzen. So ist für die gewollte positive pharmakologische Wirkung eines als Racemat vorliegenden Wirkstoffes oftmals nur eines der beiden Enantiomere, das so genannte Eutomer, verantwortlich. Das andere enthaltene Enantiomer kann hingegen, falls es ebenfalls biologisch aktiv ist, zu ungewollten Nebenwirkungen des Medikamentes führen.^[7]



Ein Beispiel hierfür ist das Schilddrüsenhormon L-Thyroxin (L-1, Abbildung 1), welches zur Behandlung einer Schilddrüsenunterfunktion verordnet wird. Das andere Enantiomer, das D-Thyroxin (D-1, Abbildung 1), hingegen wirkt cholesterinsenkend, ruft jedoch zusätzlich starke ungewollte Nebenwirkungen hervor.^[8,9]

Das obige Beispiel verdeutlicht die Notwendigkeit, Moleküle selektiv mit der richtigen räumlichen Struktur darzustellen, insbesondere im Rahmen von Wirkstoffsynthesen. Dies führte spätestens ab Anfang der 60er Jahre des 20. Jahrhunderts zu einer neuen Anforderung an moderne Synthesemethoden in der organischen Chemie, nämlich die der Stereoselektivität.

Aus den genannten Gründen stellt die Entwicklung neuer, enantioselektiver Synthesemethoden in der organischen Chemie einen zentralen Arbeitsschwerpunkt von Forschungseinrichtungen dar, der ein ungebrochen großes Interesse, auch von Seiten der Industrie, entgegengebracht wird.

A.1. Vicinale Diamine

Ein Ziel dieser Arbeit war es unter anderem, eine bestehende Methode für die enantioselektive Darstellung vicinaler Diamine (**2**, Abbildung 2) zu verbessern.^[10]

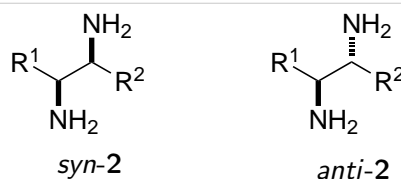


Abbildung 2: Vicinale Diamine **2**.

Vicinale Diamine können in zwei diastereomeren Formen, nämlich *syn*- oder *anti*-konfiguriert vorliegen und stellen eine der privilegierten Stoffklassen in der organischen Chemie dar. Dies wird besonders deutlich, wenn man sich die Fülle an Anwendungsbeispielen vicinaler Diamine vor Augen führt,^[11] von denen nur einige wenige im Folgenden vorgestellt werden sollen.

A.1.1. Anwendungsbeispiele vicinaler Diamine

Ein Beispiel für die Verwendung von Diaminen in der Medizin ist das Oxaliplatin (**3**, Abbildung 3), welches als bewährtes Zytostatikum bei der Bekämpfung von Darmkrebs eingesetzt wird.^[12] In der organischen Synthese erfreuen sich chirale vicinale

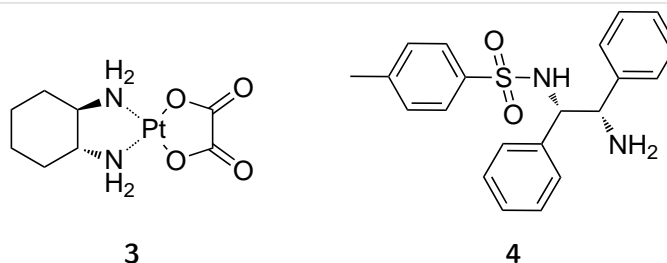


Abbildung 3: Oxaliplatin (**3**) und (*S,S*)-TsDPEN (**4**).

Diamine ebenfalls einer breiten Anwendung. Einerseits finden sie Verwendung als

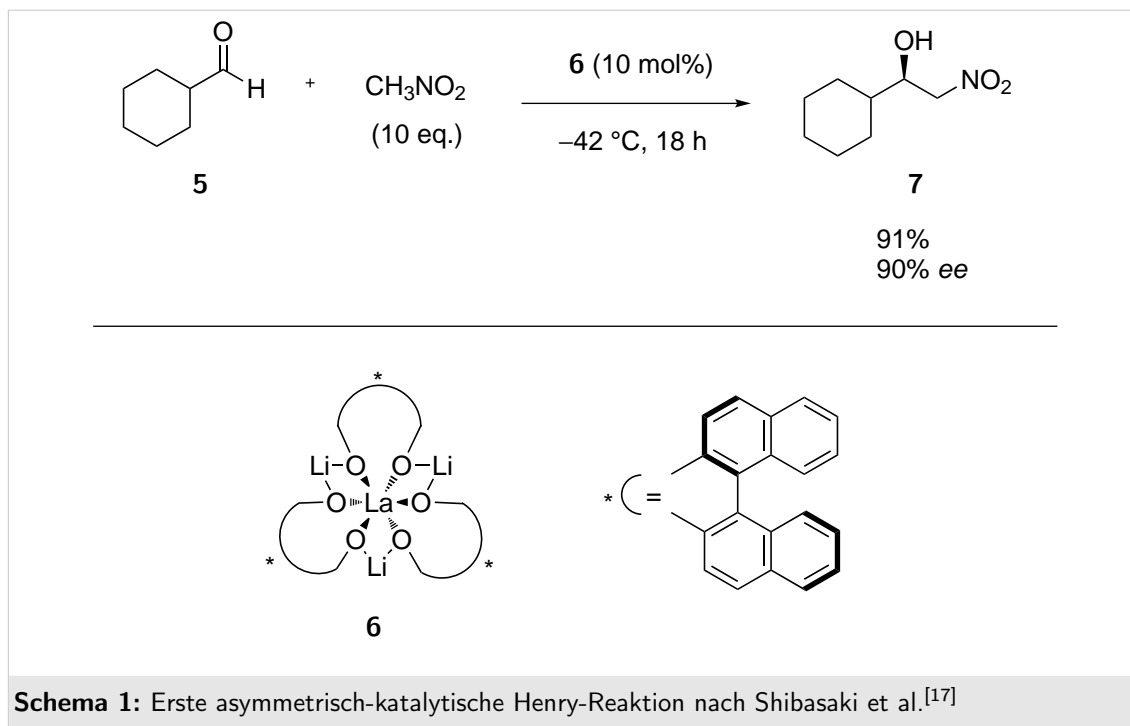
C₂-symmetrische Liganden in Übergangsmetallkatalysatoren, wie bei dem von Nozori et al. für die Transferhydrierung von Ketonen eingeführten (*S,S*)-TsDPEN (**4**, Abbildung 3).^[13] Andererseits werden sie beispielsweise als chirale Auxiliare zur Stereoinduktion bei organischen Umsetzungen benutzt.^[14,15]

A.1.2. Übersicht über bekannte Synthesen vicinaler Diamine

Bis heute ist die Entwicklung neuer Methoden zur Synthese von vicinalen Diaminen ein Schwerpunkt vieler universitärer Forschungsgruppen. Dies zeigt sich an der großen Zahl an Veröffentlichungen, die, auch ganz aktuell in den letzten Jahren, auf diesem Gebiet erschienen sind.[†] In diesem Abschnitt sollen aus diesem Grund die etabliertesten Darstellungsmethoden vicinaler Diamine vorgestellt werden.

Nitro-Mannich-Reaktion Eine sehr bekannte und oft verwendete Methode zur Darstellung vicinaler Diamine ist die Nitro-Mannich-Reaktion, welche auch unter dem Namen Aza-Henry-Reaktion bekannt ist.^[16]

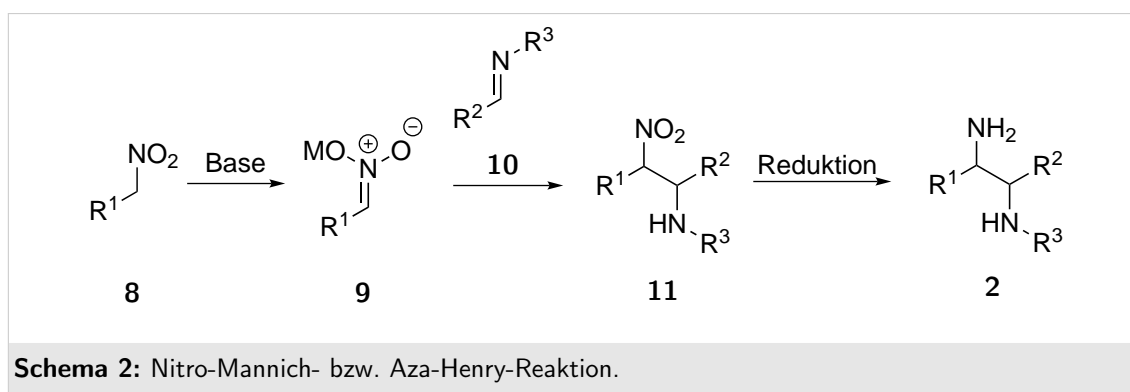
Als Henry-Reaktion bezeichnet man die nach ihrem Entdecker benannte Nitroaldolreaktion eines Nitroalkans mit einer Carbonylverbindung **5** unter basischen Bedingungen.



[†]Eine *Reaxys*-Recherche nach der Synthese vicinaler Diamine, bei denen die Aminofunktionen ungeschützt sind, lieferte allein 54 Publikationen seit dem Jahr 2010.

Soll die Henry-Reaktion Basen-katalysiert durchgeführt werden, muss sowohl eine Aktivierung des Carbonyls als auch des Nitroalkans erfolgen. Dies gelingt entweder durch Überführen des Nitroalkans in ein Nitronat sowie einer Aktivierung des Carbonyls durch einen Katalysator, oder aber durch Verwendung eines Zweizentren-Katalysators, der sowohl das Nitroalkan als auch das Carbonyl aktiviert. Diese letztere Möglichkeit wählten Shibasaki et al., die im Jahr 1992 erstmals eine Henry-Reaktion asymmetrisch-katalytisch durchführten. Als Katalysator benutzten sie hierfür den Lanthan-Lithium-Binol-Komplexes **6** (Schema 1).^[17,18]

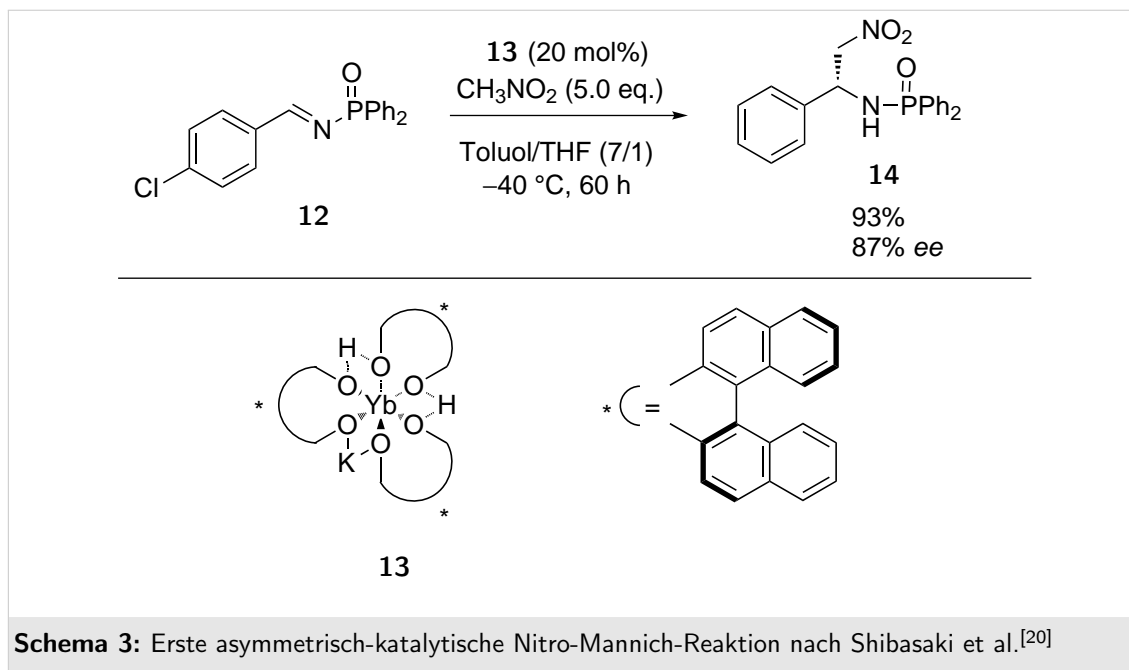
Wird bei der Henry-Reaktion anstelle eines Carbonyls ein Imin **10** verwendet, welches mit dem Nitronat **9** reagiert, spricht man von einer Aza-Henry-Reaktion. Die Synthese der Nitronate **9** aus den Nitroalkanen **8** erfolgt dabei oftmals durch Umsetzung mit *n*BuLi als Base, sodass man die entsprechenden Lithiumnitronate bekommt ($M=Li$). Als Produkt dieser Reaktion werden nach wässriger Aufarbeitung β -Nitroamine **11** erhalten. β -Nitroamine sind relativ instabil; sie können aber leicht durch Reduktion in vicinale Diamine **2** überführt werden (Schema 2).^[16]



Die Synthese vicinaler Diamine mittels Nitro-Mannich-Reaktion (Aza-Henry-Reaktion) bringt einige entscheidende Vorteile mit sich: Einer ist die hohe Atomökonomie dieser Reaktion. Ein weiterer Vorteil ist, dass die Nitrofunktion des erhaltenen β -Nitroamins **11** erst zur Aminofunktion reduziert werden muss. Dies hat zur Folge, dass die beiden Stickstoffatome chemisch unterschiedlich adressiert werden können. Da die aus dem Imin hervorgehende Aminofunktion zusätzlich bereits geschützt ist (Substituent R^3 , Schema 2), kann eine chemische Differenzierung der beiden Aminofunktionen leicht auf der Stufe des Diamins **2** erfolgen.

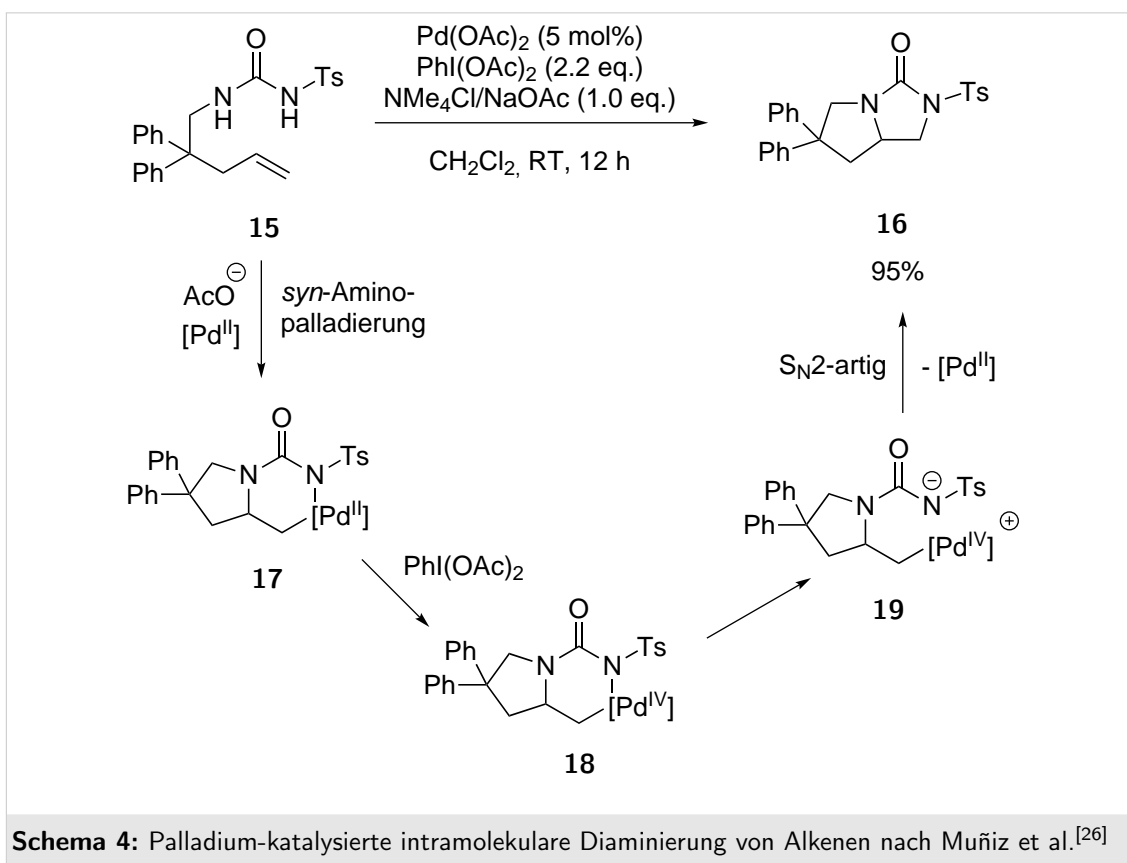
Seit 1998 ist es möglich, die Nitro-Mannich-Reaktion diastereoselektiv durchzuführen,^[19] seit 1999 nach einer Vorschrift von Shibasaki et al. durch die Verwendung des Ytterbium-Kalium-Katalysators **13** ebenfalls katalytisch-asymmetrisch (Schema 3).

Der Katalysator **13** ist in seiner Struktur eng verwandt mit dem in Schema 1 gezeigten Lanthan-Komplex **6**, den Shibasaki et al. zur Durchführung der asymmetrischen Henry-Reaktion verwendeten. So besteht **13** aus $[\text{YbK}(\text{binaphthoxid})_2]$ und einem weiteren Äquivalent Binol, welches an den Yb-Komplex koordinativ gebunden ist.^[20]



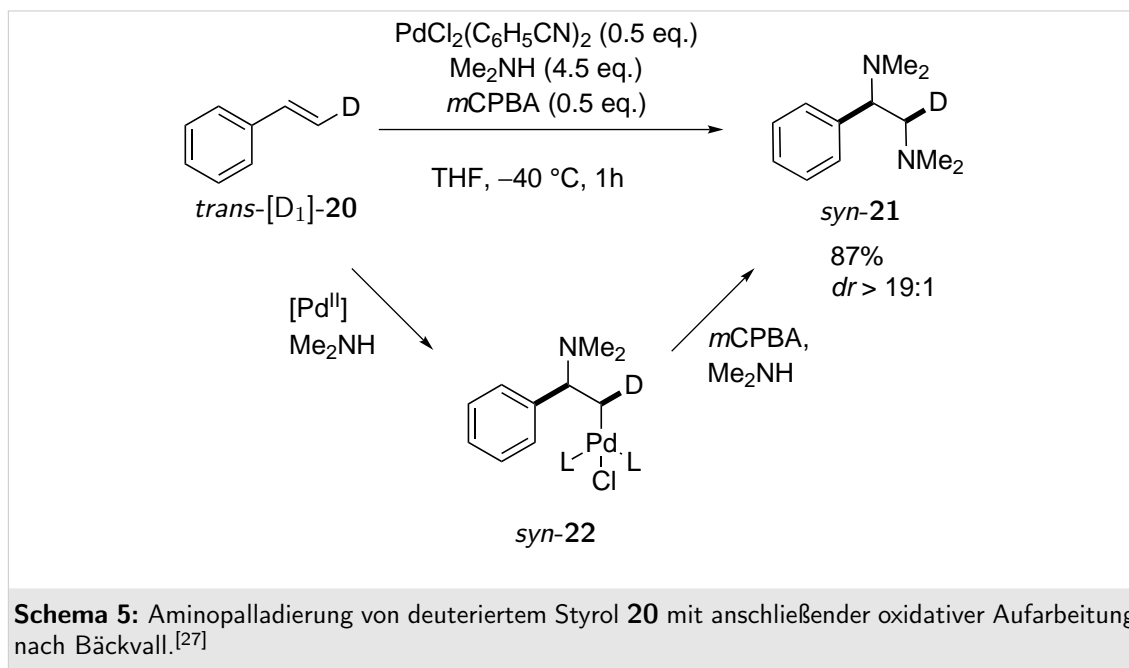
Verwendet man nicht, wie Shibasaki et al., Nitromethan, sondern ein höheres homologes Nitroalkan, so erhält man das β -Nitroamin **11** als Diastereomerengemisch. Zwar sind mittlerweile etliche diastereoselektive Nitro-Mannich-Reaktionen bekannt, diese sind in der Regel jedoch immer *anti*-selektiv. Problematisch bleibt weiterhin, und dies ist ein gravierender Nachteil dieser ansonsten sehr überzeugenden Methode, die *syn*-selektive Nitro-Mannich-Reaktion, die bisher lediglich in sehr speziellen Einzelfällen gelungen ist.^[21, 22]

Diaminierung von Olefinen Eine weitere, in den letzten Jahren stark in den Fokus der Wissenschaft gerückte Darstellungsmethode vicinaler Diamine ist die Diaminierung von Alkenen.^[23] Besonders erwähnenswert in diesem Zusammenhang sind die Pionierarbeiten von Muñiz et al. und Booker-Milburn et al. aus dem Jahr 2005. Beiden ist es erstmals gelungen, beide Stickstoffatome mit einem einzigen Reagenz einzufügen; Muñiz et al. gelang dies intramolekular,^[24] Booker-Milburn et al. intermolekular.^[25]



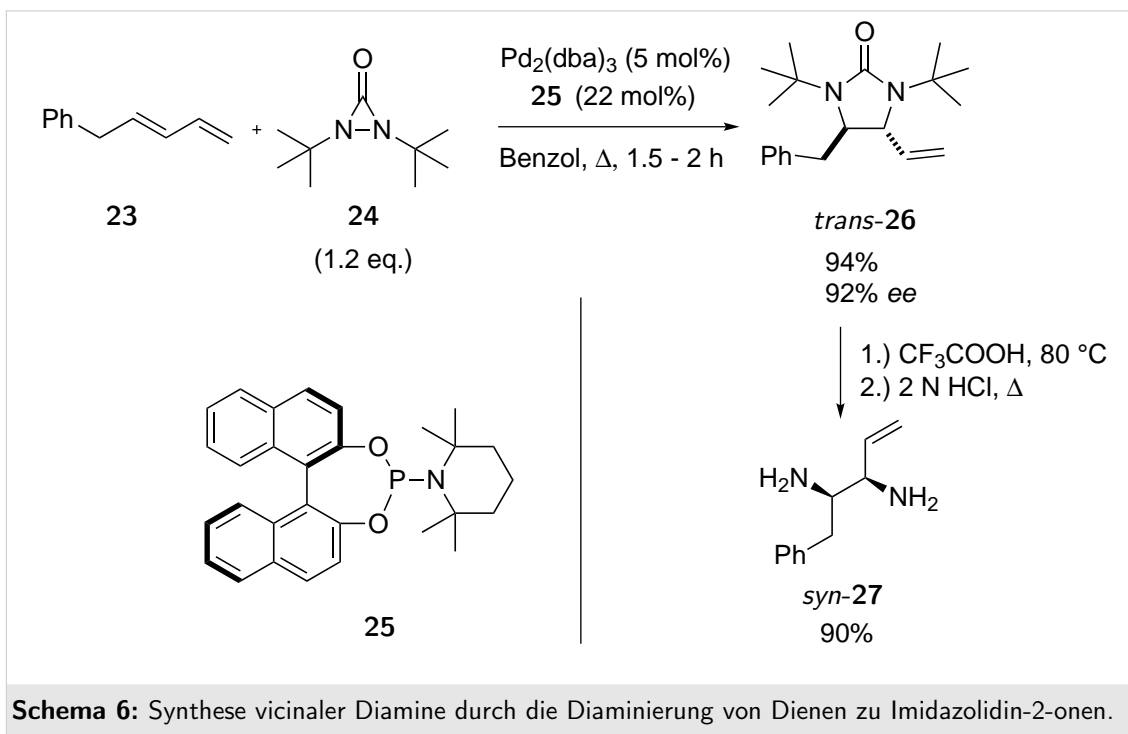
Beide verwendeten als „Stickstoff-Quelle“ Harnstoffderivate. Bei der hier vorgestellten Variante nach Muñiz et al. wird das Harnstoffderivat **15** mit Palladium(II)-acetat sowie einem Oxidationsmittel umgesetzt. Dabei bildet sich zuerst in einer baseninduzierten Aminopalladierung die Palladium(II)-Spezies **17**. Nach einer Oxidation des Palladiums zu **18** und anschließender Dissoziation zum Amid **19** erfolgt die Aminierung *anti*-selektiv nach einem $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus unter Freisetzung des cyclischen Harnstoffs **16** sowie Abspaltung des Palladiums (Schema 4). Durch Deuterierungsexperimente fanden Muniz et al. heraus, dass die Aminopalladierung *syn*-selektiv erfolgt und die Reaktion somit stereospezifisch ist.^[26]

Die in Schema 4 gezeigte Diaminierung mittels des Harnstoffderivates **15** geht gedanklich auf Arbeiten von Bäckvall zurück, der bereits 1978 zeigen konnte, dass vicinale Diamine **21** durch oxidatives Aufarbeiten einer (2-Aminoalkyl)palladium-Spezies **22** unter Verwendung von Dimethylamin im Überschuss synthetisiert werden können. Als Oxidationsmittel verwendete Bäckvall Brom, NBS oder *m*CPBA, als Amin Dimethylamin. Die Addition der beiden Aminofunktionen verläuft dabei *syn*-selektiv und somit stereospezifisch, wie Bäckvall anhand der Umsetzung des deuterierten Styrols *trans*-[D₁]-**20** zeigen konnte (Schema 5).^[27]

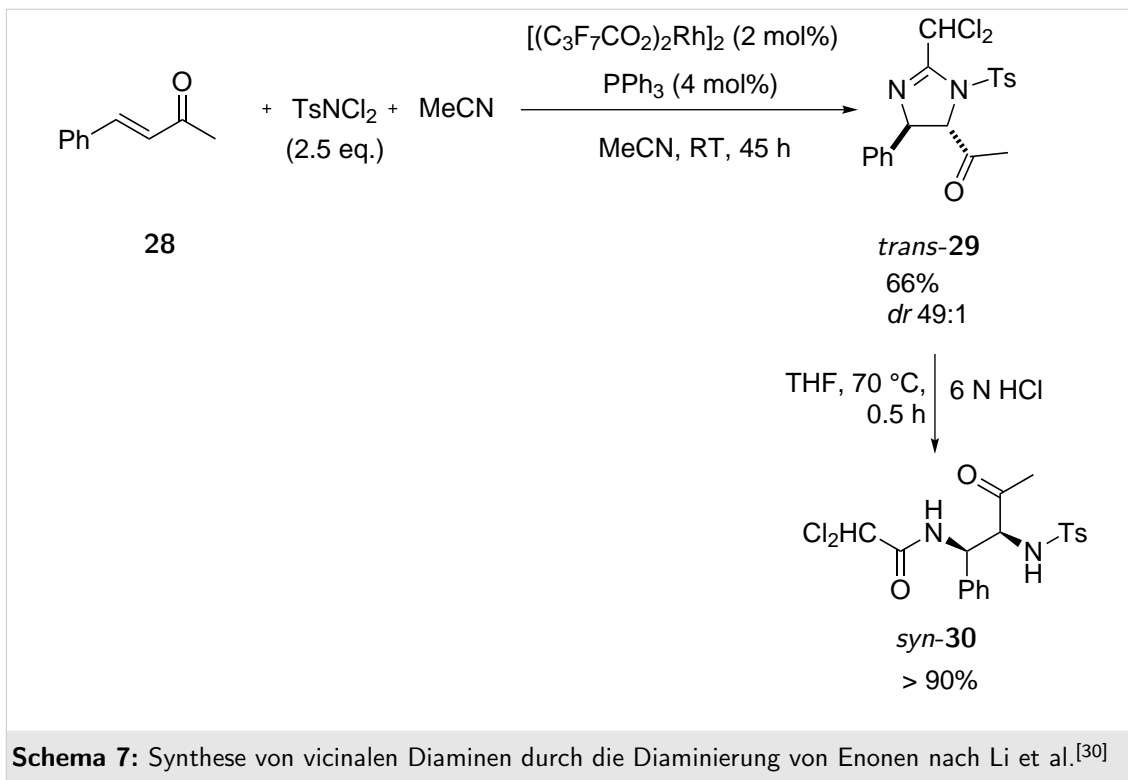


Im Jahr 2007 berichtete die Arbeitsgruppe um Shi über eine Palladium(0)-katalysierte Diaminierung von konjugierten Dienen **23**.^[28] Dabei wurde als stickstoffhaltiges „Additionsreagenz“ Di-*tert*-butyldiaziridinon (**24**) verwendet, was zur Bildung von Imidazolidin-2-onen führte. Bei der in Schema 6 gezeigten beispielhaften Umsetzung konnten von dem gebildeten Imidazolidin-2-on **26** anschließend durch Rühren in Trifluoressigsäure bei 80°C die *tert*-Butylgruppen abgespalten werden. Der Ringabbau zu dem entsprechenden vicinalen Diamin **27** gelang anschließend durch Kochen unter Rückfluss in 2 N HCl. Durch Verwenden des chiralen Binol-basierten Phosphoramidit-Liganden **25** konnten die jeweiligen Diamine **27** mit sehr guten Enantiomerenüberschüssen von in der Regel >90% erhalten werden (Schema 6).^[29] Eine Einschränkung erfährt diese Synthesemethode jedoch dahingehend, dass lediglich *syn*-konfigurierte Diamine auf diesem Wege hergestellt werden können, da die Diaminierung von *Z*-konfigurierten Dienen nicht möglich ist.^[28,29]

Einen ähnlichen Ansatz zur Synthese vicinaler Diamine wählten Li et al., die α - β -ungesättigte Ketone bzw. Ester **28** mit Acetonitril und *N,N*-Dichlor-*p*-toluolsulfonamid Rhodium-katalysiert zu Imidazolinen umsetzten. In dem in Schema 7 gezeigten Beispiel konnte das erhaltene Imidazolin **29** dann durch Erhitzen in 6 N HCl zu dem entsprechenden vicinalen Diamin **30** gespalten werden.^[30] Vorteil

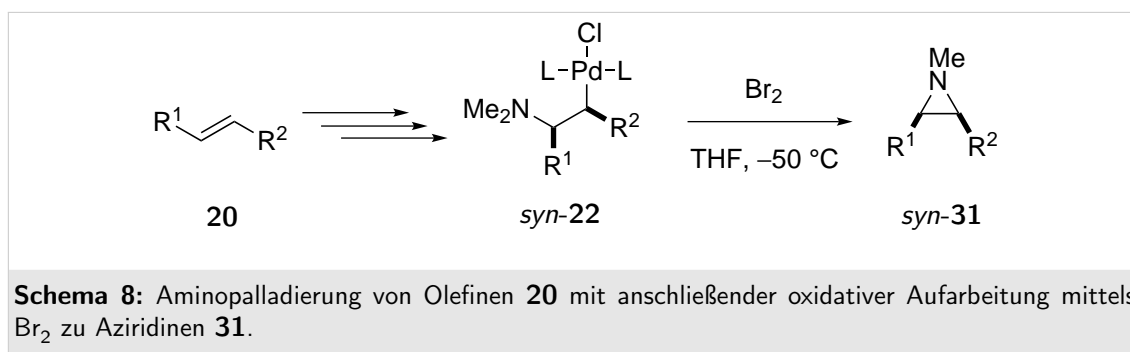


dieser Methode ist, genau wie bei der Synthese vicinaler Diamine mittels der Aza-Henry-Reaktion, dass bei dem erhaltenen Diamin **30** die beiden Aminofunktionen bereits unterschiedlich geschützt und somit sehr gut chemisch unterscheidbar sind.



Nachteilig an dieser Methode hingegen ist, dass, genau wie bei der Diaminierung nach Shi, nur *syn*-konfigurierte Diamine synthetisierbar sind.

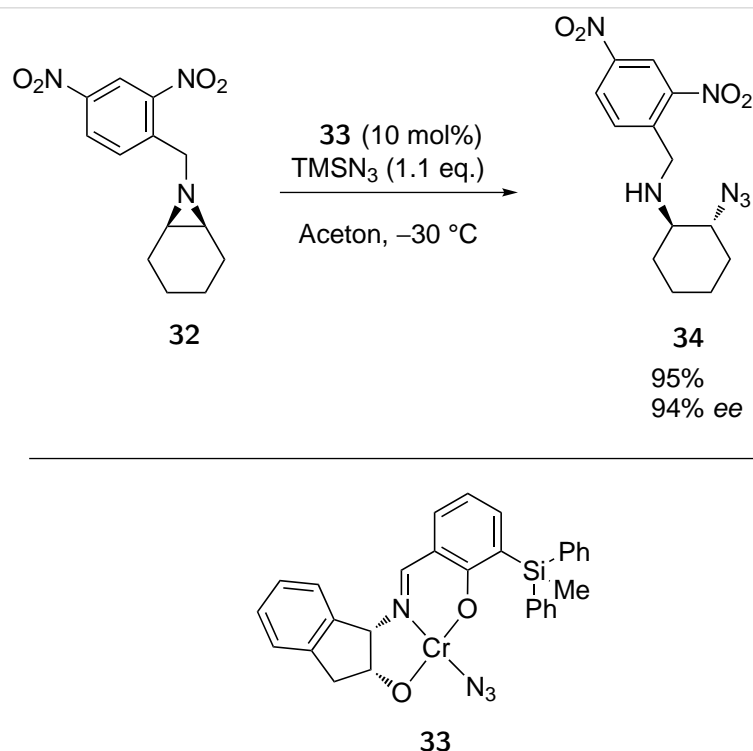
Öffnung von Aziridinen Während seiner Untersuchungen zur Aminopalladierung von Olefinen beobachtet Bäckvall, dass bei der Verwendung eines Überschusses an elementarem Brom als Oxidationsmittel bei der Aufarbeitung der (2-Aminoalkyl)palladium-Spezies **22** Aziridine **31** statt der gewünschten Diamine erhalten wurden (Schema 8).^[31] Dies bildet gedanklich den Übergang zu einer weiteren Synthesemethode vicinaler Diamine.



Aziridine sind Kohlenstoff-Elektrophile, an die unter Ringöffnung Nukleophile addieren können. Verwendet man hierfür Amine, so erhält man als Reaktionsprodukt vicinale Diamine. Diese Synthesemethode ist bereits seit den frühen 1960er Jahren bekannt. Allerdings können nur befriedigende Ausbeuten erreicht werden, wenn die Aziridine gegenüber einem nukleophilen Angriff aktiviert sind. Dies bedeutet, dass die auftretende negative Ladung am Stickstoff des Aziridins stabilisiert werden muss.^[32] Aufgrund dessen entwickelten Yamamoto et al. zur Reaktivitätssteigerung die Lewis-Säure-katalysierte Ringöffnung von Aziridinen mit Aminen.^[33]

Die desymmetrisierende Öffnung von *meso*-Aziridinen gelang Hayashi et al. 1994 unter Verwendung von Thiolen.^[34] Die enantioselektive Ringöffnung von Aziridinen mit Aziden und somit die asymmetrische Synthese direkter Vorläufer von vicinalen Diaminen **2** entwickelten schließlich Jacobsen et al. 1999. Als Azidquelle diente Trimethylsilylazid (Schema 9).^[35]

Diese Reaktion ist die konsequente Weiterentwicklung der ebenfalls von Jacobsen et al. entwickelten Öffnung von Epoxiden mit Trimethylsilylazid.^[36] Hierfür verwendeten Jacobsen et al. ihren bewährten Chrom(III)-Salen-Komplex. Dieser zeigte sich bei der Öffnung der *meso*-Aziridine **32** jedoch als sterisch zu anspruchsvoll, sodass die Arbeitsgruppe diesen durch den tridentaten Chrom(III)-Azid-Komplex (**33**, Schema 9) ersetzte.

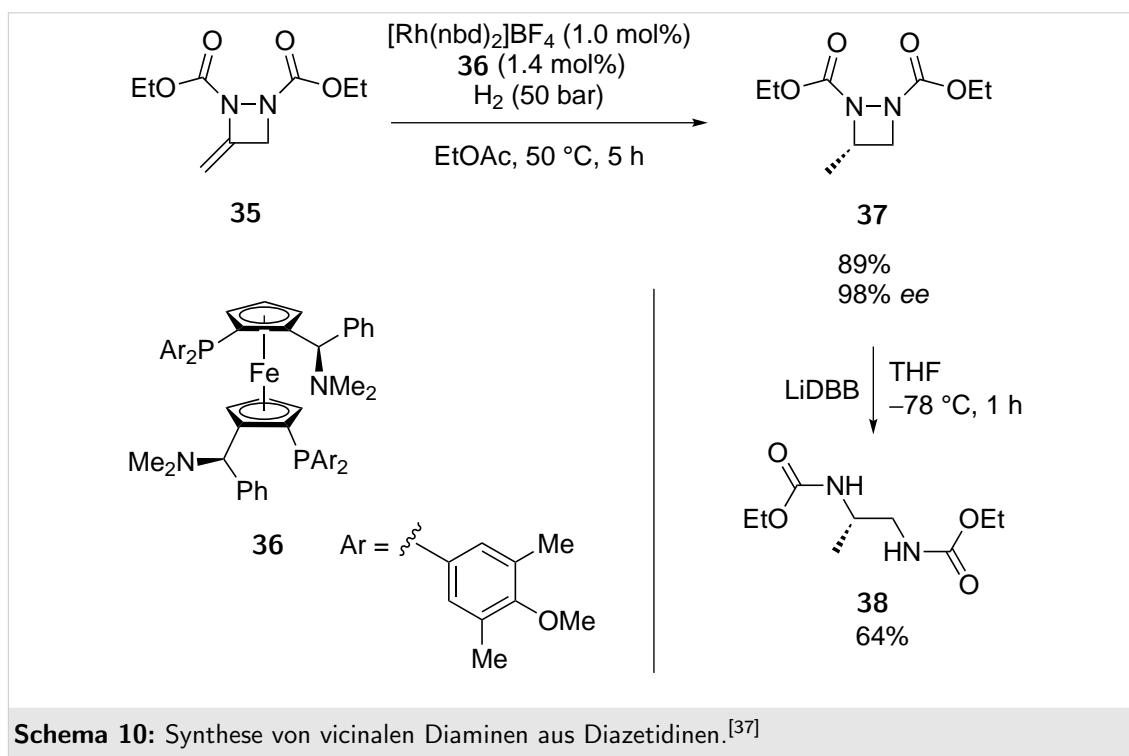


Schema 9: Chrom-katalysierte asymmetrische nukleophile Öffnung eines Aziridins mit TMSN_3 nach Jacobsen et al.^[35]

Da die Ringöffnung von Aziridinen analog der Öffnung von Epoxiden *anti*-selektiv ist, wird die relative Konfiguration des gebildeten Diamins durch die Konfiguration des eingesetzten Aziridins bestimmt. Bis heute fehlt jedoch eine allgemein verwendbare Vorschrift für die enantioselektive Ringöffnung, sodass diese Methode im Hinblick auf die mögliche Substratbreite nur beschränkte Gültigkeit für die Synthese vicinaler Diamine besitzt.

Transferhydrierung von Enaminen Die letzte Synthese vicinaler Diamine, die in diesem Rahmen vorgestellt werden soll, ist die von Shipman et al., bei der die Einführung der Stereoinformation mittels einer Rhodium-katalysierten Hydrierung des 3-Methyliden-1,2-diazetidins **35** erfolgt.^[37] Als chiraler Ligand für die Hydrierung des Enamins verwendeten Shipman et al. den Mandyphos-Liganden **36**. Das gebildete 3-Methyldiazetidin **37** wurde anschließend reduktiv mit LiDBB zu dem entsprechenden Diamin **38** geöffnet (Schema 10).

Diese Methode der Darstellung von 1,2-Diaminen besitzt allerdings den gravierenden Nachteil, dass der verwendete Mandyphos-Ligand **36** nur bei diesem speziellen Substrat eine befriedigende Ausbeute und Enantioselektivität liefert. Eine weitere



Einschränkung liegt in der stark eingeschränkten Substratbreite dieser Reaktion, da bisher lediglich die Umsetzung 3-substituierter 1,2-Diazetidine gelang.

Bewertung der vorgestellten Synthesen vicinaler Diamine Die im Vorherigen vorgestellten Synthesen zeichnen sich, jede Methode separat betrachtet, sowohl durch Vorteile, aber auch durch entscheidende Nachteile aus. Einen wichtigen Vorteil bieten beispielsweise, wie schon an einigen Stellen erwähnt, die Synthesen, bei denen die beiden Aminofunktionen der erhaltenen Diamine bereits chemisch unterscheidbar sind. Dies gilt beispielsweise für die Nitro-Mannich-Reaktion (Schema 2), die zusätzlich, im Hinblick auf die Substratbreite und die Atomökonomie, eine ausgesprochen wertvolle Methode darstellt. Neben dieser Reaktion zeichnet sich besonders die Shi-Aminierung (Schema 6) dadurch aus, dass die nach dieser Methode synthetisierten Diamine mit hohen Enantiomerenüberschüssen erhalten werden. Generell spricht für die Klasse von Reaktionen, die Olefine als Ausgangsmaterialien verwenden, dass eine Vielzahl an Syntheseverarianten für diese Verbindungen bekannt sind und somit die Verfügbarkeit der Startmaterialien groß ist.

Ein entscheidender Nachteil der vorgestellten Synthesemethoden ist, dass oftmals nur eines der beiden Diastereomere vicinaler Diamine in guten Ausbeuten zugänglich ist. Soll jedoch das jeweilige andere Diastereomer hergestellt werden, gelingt dies, wenn überhaupt, nur in sehr speziellen Fällen.

Somit lässt sich festhalten, dass bisher in der Fachliteratur keine Synthesemethode für vicinale Diamine bekannt war, mit der aus einem einzigen Vorläufermolekül je nach Bedarf selektiv sowohl *syn*- als auch *anti*-konfigurierte enantiomerenreine Diamine hergestellt werden können.

A.2. Cyclische Sulfamide und deren Derivate

A.2.1. Heterocyclen in der organischen Chemie

Heterocyclen stellen eine besonders interessante und auch weit verbreitete Gruppe organisch-chemischer Substanzen dar, die sich dadurch klassifizieren, dass mindestens ein Atom des cyclischen Molekülgerüsts kein Kohlenstoffatom ist. Bereits 1984 waren 133.326 verschiedene heterocyclische Ringsysteme bekannt^[38] und über 50% aller bekannten organischen Moleküle, von denen es mehrere Millionen gibt, besitzen ein heterocyclisches Strukturmotiv.^[39]

Die wahrscheinlich erste heterocyclische Verbindung, die eingehender charakterisiert wurde, war das von Wöhler und Liebig im Rahmen ihrer Untersuchungen zur Harnsäure entdeckte Alloxan (**39**, Abbildung 4).^[40] Alloxan wurde zu Beginn des 19. Jahrhunderts von Brugnatelli erstmals isoliert.^[41] Bereits in den 1920er Jahren wurde in Tierversuchen entdeckt, dass **39** Diabetes mellitus auslöst.^[42]

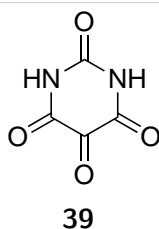


Abbildung 4: Alloxan.

Diese biologische Aktivität einer heterocyclischen Verbindung stellt keine Seltenheit dar, sondern ist ganz im Gegenteil bezeichnend für diese Stoffklasse organischer Verbindungen. So besitzt der überwiegende Teil der pharmakologisch und biologisch wirksamen Stoffe ein heterocyclisches Strukturfragment. Einer der Gründe hierfür ist, dass Heterocyclen neben einer breiten Palette möglicher chemischer Transformationen unter anderem oftmals mit Metallionen stabile Komplexe bilden.^[43] Ein bekanntes Beispiel für eine biologisch aktive heterocyclische Verbindung ist das Bentazon (**40**, Abbildung 5), welches ein Kontaktherbizid der *BASF SE* gegen zweikeimblättrige Unkräuter ist.^[44]

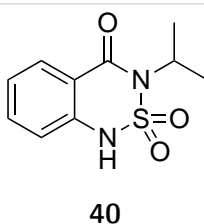


Abbildung 5: Bentazon.

Neben den Anwendungen im Pflanzenschutz oder aber der medizinischen Forschung finden sich heterocyclische Verbindungen in unzähligen anderen Produkten wie Kosmetika, Farbstoffen, Kunststoffen, etc. wieder.^[45–47]

A.2.2. 1,2,5-Thiadiazolidin-1,1-dioxide

Bentazon (**40**), welches der Stoffklasse der Thiadiazine zugeordnet ist,^[48] enthält eine cyclische Sulfamid-Funktionalität als zentrales Strukturmotiv. Substituierte Sulfamid-Derivate sind, neben der hier bereits vorgestellten Anwendung im Pflanzenschutz, für die medizinische Forschung besonders interessant und stellen dort eine der herausragendsten und am weitesten verbreiteten Stoffklassen biologisch aktiver Substanzen dar.^[49,50] Ein aktuelles Beispiel für die Anwendung von substituierten Sulfamiden sind die c-Met-Inhibitoren. c-Met ist ein Transmembranprotein, eine Tyrosinkinase, welche eine wichtige Rolle bei der Signalübertragung von Zellen spielt. Es stellt somit ein interessantes Zielprotein bei der Bekämpfung verschiedener Krebsarten dar. MK-2461 (**41**, Abbildung 6) ist ein solcher potenter c-Met-Inhibitor, der als zentrales Strukturmotiv ein substituiertes Sulfamid aufweist.^[51]

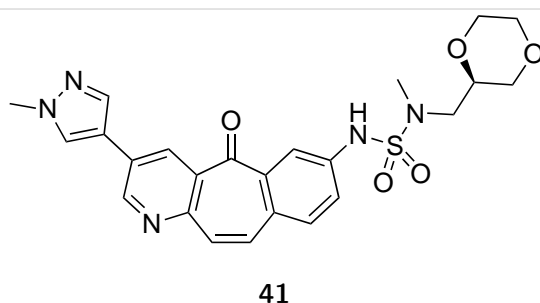
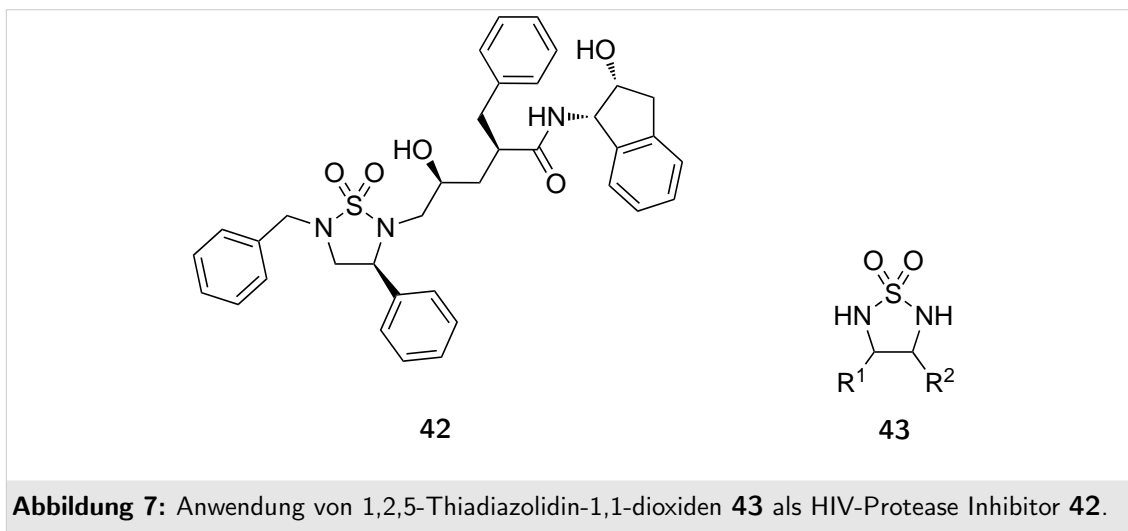


Abbildung 6: MK-2461.

Oft ist es von Vorteil, wenn ein Wirkstoff, der an einen Rezeptor binden soll, eine gewisse strukturelle Starrheit aufweist, um besser mit der Bindungstasche eines Enzyms interagieren zu können. Dies hat zur Folge, dass die Sulfamid-Funktion oftmals

in einem Ringsystem fixiert wird.^[52]

Diese cyclischen Sulfamide rücken — mit den verschiedensten Substitutionsmustern — auf Grund ihrer Wechselwirkungen mit Proteinen immer mehr in den Fokus der aktuellen Forschung. So wechselwirkt das in Abbildung 7 gezeigte cyclische Sulfamid **42** mit der HIV-Protease und inhibiert diese.^[53] Die HIV-Protease ist zwingend notwendig zur Bildung neuer aktiver HI-Viren, sodass eine Inhibierung dieser Protease ein vielversprechender Ansatz bei der Bekämpfung von Aids sein kann.^[54]

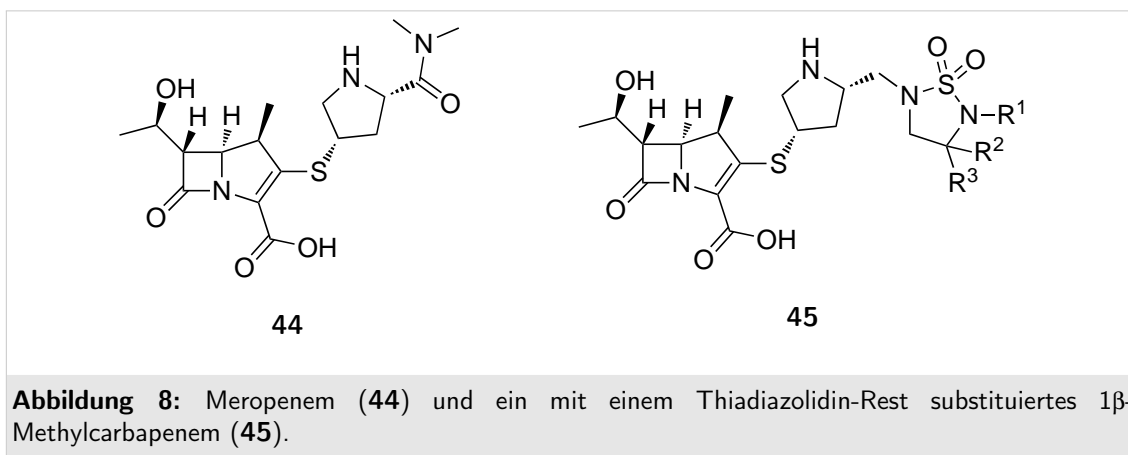


Das in Abbildung 7 gezeigte cyclische Sulfamid-Fragment der Verbindung **42** gehört zur Gruppe der 1,2,5-Thiadiazolidin-1,1-dioxide (**43**, Abbildung 7), einer Substanzklasse, die in zahlreichen biologisch aktiven Molekülen zu finden ist.

1,2,5-Thiadiazolidin-1,1-dioxide **43** stellen beispielsweise interessante Strukturmodule für die Synthese neuer Antibiotika dar. Weit verbreitet in der klinischen Anwendung sind die Carbapeneme, die zur Gruppe der β -Lactam-Antibiotika gehören. Ein Beispiel für ein solches Carbapenem ist das von *AstraZeneca* vertriebene Meropenem[®] (**44**, Abbildung 8).

Heutzutage ist die vermehrt auftretende Resistenz von Keimen gegenüber diverser Antibiotika ein stetig wachsendes Problem.^[55] Dies führt zu einem gesteigerten Bedarf an hochwirksamen neuen Antibiotika. Oh et al. haben in ihrer Arbeit festgestellt, dass das Anbringen eines Thiadiazolidin-1,1-dioxid-Restes an 1 β -Methylcarbapenem vielversprechende Ergebnisse bezüglich der antibakteriellen Wirkung verglichen mit handelsüblichem Meropenem liefert (**45**, Abbildung 8).^[56]

1,2,5-Thiadiazolidin-1,1-dioxide **43** können aus acyclischen Vorläufermolekülen, wie



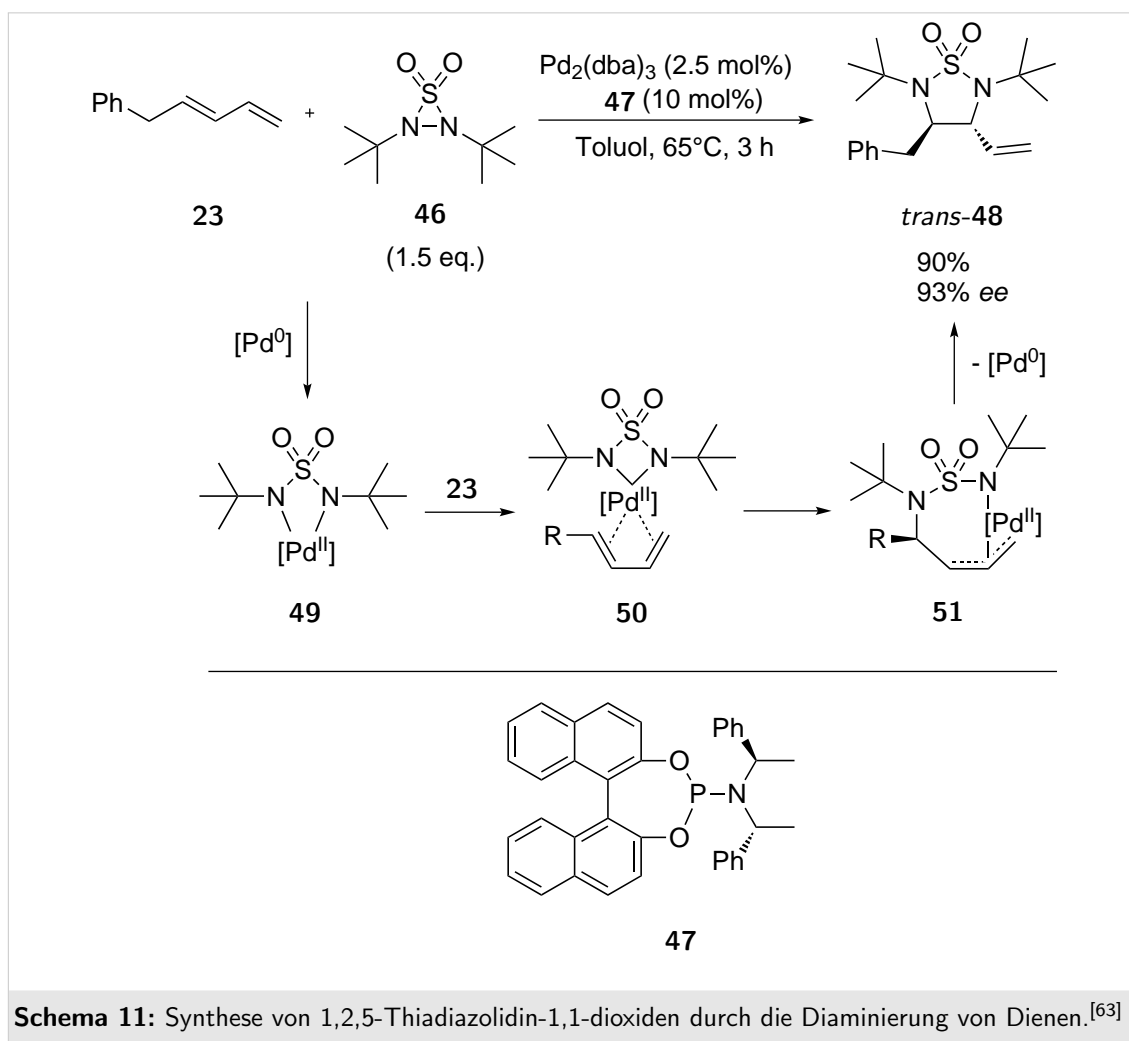
Aminoalkoholen,^[57] Diaminen^[58,59] oder Aminosäuren^[60] hergestellt werden. Sollen nach den oben genannten Verfahren enantiomerenreine 1,2,5-Thiadiazolidin-1,1-dioxide dargestellt werden, so ist man dabei auf die Verfügbarkeit der entsprechenden enantiomerenreinen Vorläufermoleküle angewiesen. Deren Synthese ist in der Regel relativ aufwendig und — nicht nur im Hinblick auf die nicht-natürlichen Aminosäuren — unter Umständen auch sehr teuer.

Eine in den letzten Jahren näher untersuchte Synthesemethode für Thiadiazolidine **43** ist die Diaminierung von Alkenen,^[61,62] die Shi et al. im Jahr 2013 ebenfalls asymmetrisch mit Enantiomerenüberschüssen von bis zu 93% gelungen ist.^[63]

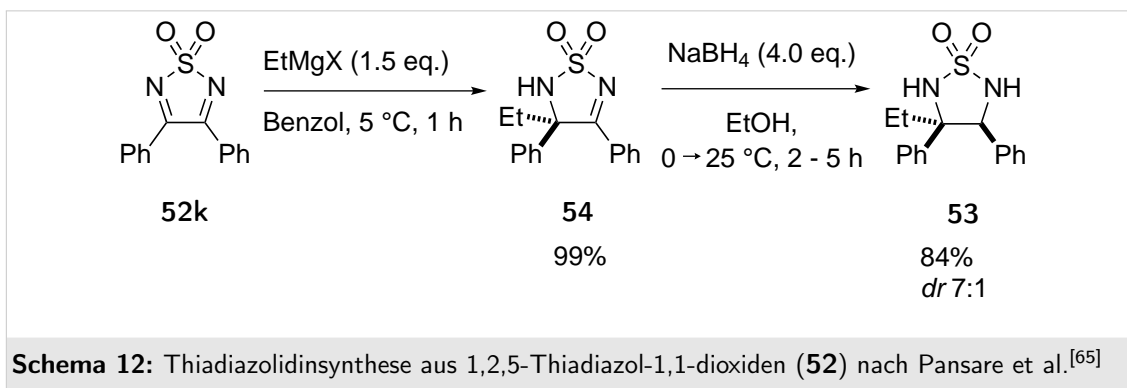
Diese in Schema 11 dargestellte Diaminierung von Dien **23** zu den enantiomerenreinen Thiadiazolidinen **48** stellt dabei die konsequente Weiterentwicklung seiner bereits in Schema 6 gezeigten Diaminierung von Dien **23** zu Imidazolidin-2-onen **26** dar. Dazu modifizierten Shi et al. die Reaktion insofern, dass für die Synthese von 1,2,5-Thiadiazolidin-1,1-dioxiden das in Schema 6 verwendete Diaziridin-3-on **24** durch das 1,2,3-Thiadiaziridin-1,1-dioxid **46** ersetzt wurde. Dies machte lediglich eine Anpassung des für die Aminopalladierung verwendeten Liganden nötig.

Mechanistisch gesehen erfolgt die Reaktion laut Shi et al. vermutlich so, dass der chirale Pd(0)-Katalysator in die N,N-Bindung des Diaziridins **46** insertiert und den Pd(II)-Komplex **49** bildet. Dieser koordiniert nun an das Dien **23** und insertiert anschließend unter Bildung des π -Allylpalladiumkomplexes **51**. Eine reduktive Eliminierung führt dann zur Bildung des gewünschten Thiadiazolidins **48**.

Analog zu der in Schema 6 gezeigten Synthese von Imidazolidin-2-onen ist mit der in Schema 11 gezeigten Reaktion lediglich die Synthese *trans*-substituierter 1,2,5-Thiadiazolidin-1,1-dioxide möglich.

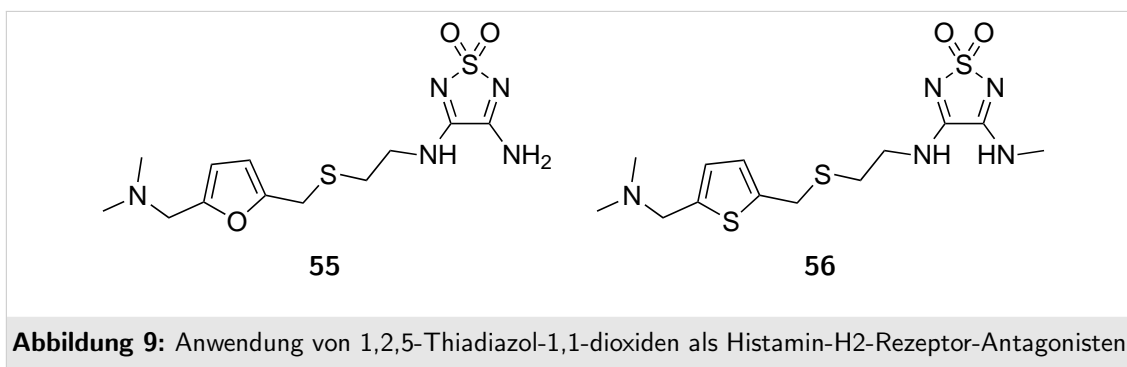


1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxide **52** sind die zweifach ungesättigten Analoga der 1,2,5-Thiadiazolidin-1,1-dioxide **43**. Diese können ebenfalls zur Synthese von **43** verwendet werden. Dazu müssen lediglich die beiden cyclischen Imin-Funktionen reduziert werden. Diese Methode der Synthese von **43** wurde bereits von Wright im Zuge seiner Veröffentlichung zur Thiadiazolsynthese beschrieben, der die Reduktion mittels einer heterogenen Hydrierung mit PtO_2/H_2 durchführte.^[64] Pansare et al. hingegen addierten zuerst Grignard-Verbindungen an die erste Imin-Funktion. Die zweite C,N-Doppelbindung wurde dann mit Natriumborhydrid reduziert, sodass 3,3,4-trisubstituierte Thiadiazolidin-1,1-dioxide **53** erhalten wurden (Schema 12).^[65]



A.2.3. 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxide

Auch die 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxide stellen eine durchaus interessante Substanzklasse dar. So konnten sowohl Lumma et al. als auch Algieri et al. zeigen, dass die 3,4-disubstituierten 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxide **55**^[66] und **56**^[67] potente Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten sind (Abbildung 9). Histamin-H₂-Rezeptoren sind an der



Produktion von Magensaft beteiligt. Somit könnten Thiadiazole zum Beispiel Anwendung in Medikamenten finden, welche dessen Produktion regulieren.

Eine weiteres Gebiet, in dem speziell 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxide zur Anwendung kommen, die in 3- und 4-Position Kohlenstoff-gebundene Substituenten tragen, ist die Herstellung von OLEDs (**57**, Abbildung 10).^[68]

Insgesamt sprechen 85 veröffentlichte Patente über die Anwendung von 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxiden, wobei 54 dieser Patente seit dem Jahr 1994, beziehungsweise 43 Patente davon alleine in diesem Jahrtausend veröffentlicht wurden, ebenfalls dafür, dass diese Verbindungen wichtige Synthesebausteine sind, die im Blickpunkt der aktuellen Forschung stehen.[†]

[†]Sci-Finder-Suche, durchgeführt am 17.03.2013, 14:04 Uhr

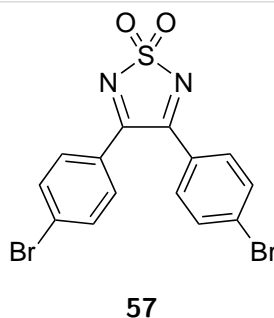
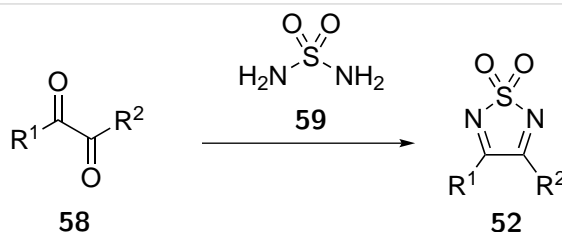


Abbildung 10: 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxid **57**, Grundstoff zur Herstellung von OLEDs.

In der Regel werden 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxide durch Kondensation von 1,2-Diketonen **58** mit Sulfamid (**59**) in Gegenwart einer Brønsted-Säure bzw. Base nach Wright hergestellt (Schema 13).^[64] Die Synthese 3,4-Diaryl-substituierter Thiadiazol-1,1-dioxide aus den entsprechenden Diketonen ist dabei unter relativ milden Reaktionsbedingungen durch Erhitzen der Edukte in Triethylamin möglich.^[64] Wird hingegen die Synthese 3,4-disubstituierter 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxide angestrebt, bei denen mindestens einer der beiden Substituenten ein Alkylrest ist, so gelingt dies lediglich unter deutlich härteren Reaktionsbedingungen durch das Einleiten von HCl-Gas in die ethanolische Reaktionslösung^[64] oder durch Erhitzen der beiden Edukte in HCl-haltigem Ethanol.^[69]



Schema 13: Synthese von 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxiden **52** aus Diketonen **58** und Sulfamid **59** nach Wright.^[64]

Die Verwendung von 1,2-Diketonen **58** als Edukte für die Synthese von **52** bietet dabei den Vorteil, dass eine Vielzahl an Synthesemethoden für die Darstellung von **58** existieren; beispielsweise aus Alkinen,^[70] Alkenen,^[71] 1,2-Diolen^[72] oder aber durch die Verknüpfung zweier Aldehyde mittels Corey-Seebach-Umpolung.^[73] Die somit resultierende breite Verfügbarkeit von **58** macht diese Substanzklasse zu idealen Vorläufermolekülen für die Darstellung von Thiadiazolen **52**. Eine besonders kostengünstige Methode zur Darstellung von 1,2-Diketonen stellt die Acyloinkondensation nach Stetter sowie eine anschließende Oxidation der erhaltenen Acyloine mit Bi₂O₃

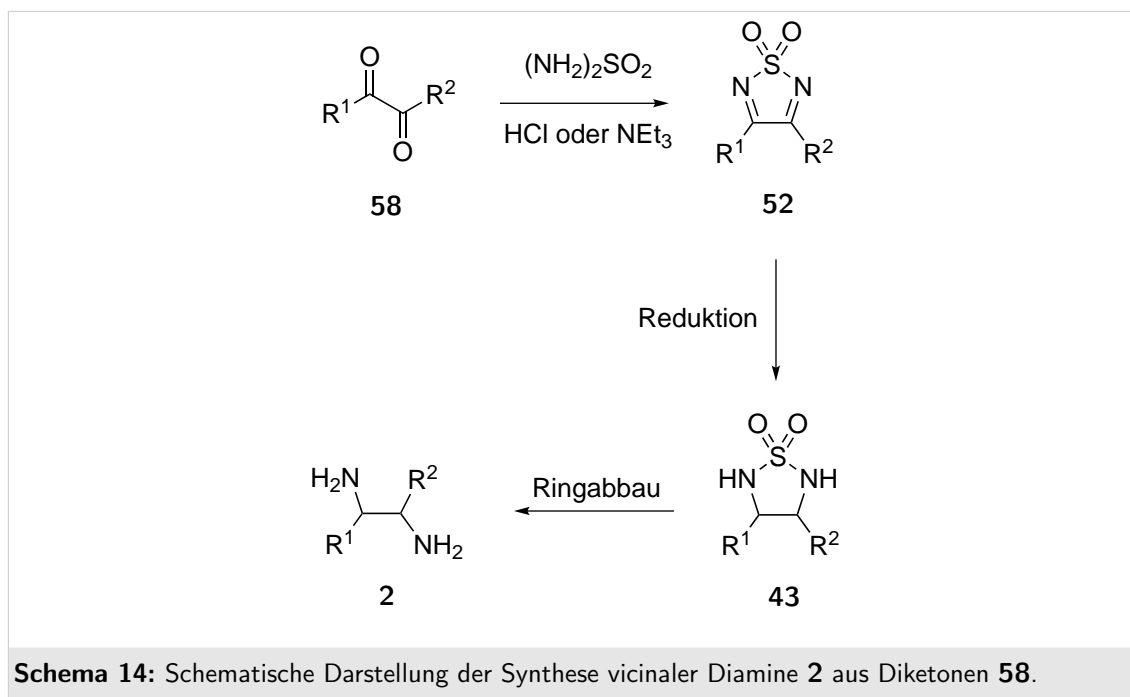
dar.^[74] Auf diesem Weg konnten in eigener Arbeit bereits die verschiedensten Reste in 3- und 4-Position der Thiadiazole eingeführt werden (Schema 13).^[75]

B. Arbeitsgrundlagen

B.1. Einführung

Im vorherigen Kapitel A wurde sowohl auf die Bedeutung vicinaler Diamine **2** als auch cyclischer Sulfamide, genauer der Thiadiazolidine **43** und deren ungesättigter Analoga, den Thiadiazolen **52** eingegangen.[†]

Eine Thematisierung dieser beiden Verbindungsklassen in der Einleitung erfolgte, da Thiadiazolidine **43**, welche durch Additionen an die beiden C,N-Doppelbindungen aus Thiadiazolen **52** zugänglich sind, als Vorläufermoleküle für die Synthese vicinaler Diamine **2** dienen können. Dafür muss lediglich die cyclische Sulfamidfunktion in **43** gespalten werden (Schema 14).



Dieser Ansatz zur Synthese von Diaminen **2** ist bereits längere Zeit bekannt. Erste Arbeiten stammten von Davis et al., die Sulfonamide durch Erhitzen in Pyridin/Wasser zu den entsprechenden Amidosulfonsäuren hydrolysierten und diese

[†]Falls nicht explizit anderweitig erwähnt, handelt es sich bei der Verwendung des Begriffs Thiadiazolidin im Folgenden ausschließlich um die in Schema 14 gezeigten 3,4-disubstituierten 1,2,5-Thiadiazolidin-1,1-dioxide. Analoges gilt für Thiadiazole und Thiadiazoline. Diese Nomenklatur soll einer besseren Übersicht dienen und ist beim Lesen dieser Arbeit zu beachten.

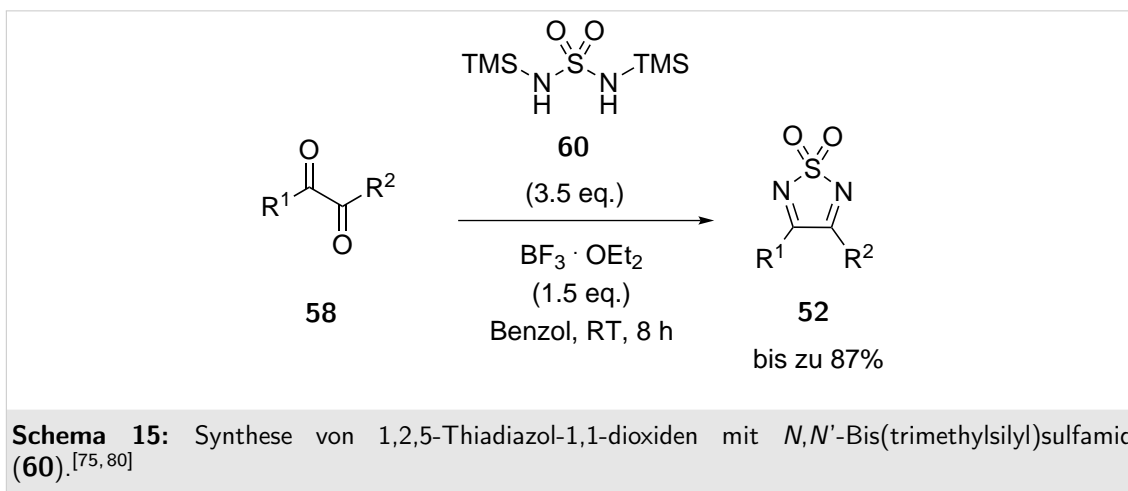
anschließend mit NaOH zu den Aminen spalteten.^[76] Die Spaltung von Thiadiazolidinen zu vicinalen Diaminen gelang Pansare und Malusare mittels HBr/Phenol.^[77] Weitere Möglichkeiten, **43** zu Diaminen abzubauen, sind das Kochen unter Rückfluss in Ethylendiamin^[78] oder, im Falle von *N,N'*-disubstituierten Thiadiazolidinen, das Versetzen mit LAH.^[79] All dies zusammengefasst bedeutet, dass α -Diketone **58** in wenigen Reaktionsschritten in Diamine **2** überführt werden können.

Die in Schema 14 gezeigte Synthesemethode von 1,2-Diaminen aus 1,2-Diketonen/Thiadiazolen entwickelte Li-Böhmer im Rahmen ihrer Dissertation „Die Asymmetrische Reduktion von Diiminen: Ein neuer Zugang zu enantiomerenreinen vicinalen Diaminen“.^[10] Dabei gelang es Li-Böhmer, alle vier möglichen Stereoisomere von **43** und somit auch des Diamins **2** selektiv aus dem jeweiligen Thiadiazol **52** herzustellen. Somit konnten aufgrund der Arbeiten von Li-Böhmer das in Kapitel A.1.2 beschriebene Problem, dass mit den bisher verfügbaren Synthesemethoden für die Darstellung von **2** in der Regel nur *syn*- oder aber nur *anti*-konfigurierte Diamine zugänglich sind, gelöst werden.

In dieser Arbeit werden Ergebnisse veröffentlicht, die auf der eben beschriebenen Synthesemethode von 1,2-Diaminen aus Thiadiazolen/Diketonen nach Li-Böhmer aufbauen bzw. diese weiterentwickeln. Dabei wurde im Rahmen von Reproduzierungsversuchen festgestellt, dass teilweise eine Optimierung der von Li-Böhmer entwickelten Synthesemethode erforderlich war. Aus diesem Grund soll in diesem Kapitel eine Übersicht über den Synthesestand gegeben werden, wie er zu Beginn dieser Arbeit vorlag. Neben der Zusammenfassung der Ergebnisse von Li-Böhmer schließt dies ebenfalls die Ergebnisse der dieser Arbeit vorausgegangenen eigenen Diplomarbeit mit ein, in der ein effizienterer Zugang zu Thiadiazolen **52** entwickelt wurde.^[75] Die Ergebnisse aus dieser sowie aus Li-Böhmers Dissertation wurden inzwischen in der Fachliteratur veröffentlicht.^[80]

B.2. Optimierte Synthese von 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxiden

Die Synthese 3-Aryl-4-alkyl-substituierter Thiadiazole liefert nach den in Kapitel A.2.3 bereits erwähnten Methoden von Wright^[64] und Ziegler^[69] nur mäßige Ausbeuten von ca. 50%. Da dies aller Wahrscheinlichkeit nach auf die sehr aggressiven Reaktionsbedingungen (stark saures und protisches Reaktionsmilieu) zurückzuführen ist, wurde in der dieser Arbeit vorausgegangenen Diplomarbeit eine modifizierte Thiadiazol-Synthese erarbeitet.^[75]



Diese modifizierte Variante basiert auf der Verwendung von Benzol beziehungsweise Toluol als aprotischem Lösungsmittel, um die Brønsted-Säure HCl durch eine Lewis-Säure ersetzen zu können. Da jedoch Sulfamid (**59**) aufgrund seiner Polarität in diesen beiden Lösungsmitteln nur sehr begrenzt löslich ist, wurde Sulfamid durch *N,N'*-Bis(trimethylsilyl)sulfamid (**60**) substituiert (Schema 15).

60 ist deutlich besser in Toluol und Benzol löslich und bietet zusätzlich den Vorteil, dass als Kondensationsnebenprodukt nicht wie bei der Synthese mit Sulfamid Wasser, sondern Trimethylsilanol frei wird, was bei der Synthese der wasserempfindlichen Thiadiazole von Vorteil sein kann. Dank dieser Änderungen im Protokoll der Synthese Alkyl-substituierter Thiadiazole sind diese nun in sehr guten Ausbeuten von ca. 75% bei einer Reaktionsführung bei Raumtemperatur zugänglich (siehe Tabelle 1).^[75, 80] Um bereits an dieser Stelle einen Überblick über die im Rahmen dieser Dissertation verwendeten Thiadiazole zu bieten, sind diese alle in Tabelle 1 aufgeführt.

Neben einer generellen Steigerung der Ausbeuten fällt besonders die Verbesserung bei dem Furan-2-yl-substituierten Thiadiazol **52g** auf, die 40% beträgt (Eintrag 7, Tabelle 1). Dies liegt vermutlich daran, dass der säurelabile Furyl-Substituent die veränderten Reaktionsbedingungen deutlich besser tolerierte.^[80] Da *N,N'*-Bis(trimethylsilyl)sulfamid (**60**) sehr preiswert aus Hexamethyldisilazan und Sulfurylchlorid hergestellt werden kann,^[81] ist die Synthese trotz des Einsatzes von 3.5 Äquivalenten dieses Reagenzes auf Grund des hohen Preises von Sulfamid preislich mit dieser vergleichbar. Lediglich die Synthese des Pyridyl-substituierten Thiadiazols gelang nur in 18% Ausbeute (Eintrag 10, Tabelle 1). Möglicherweise lag dies an der bekannten Koordination von Pyridin an die Lewis-Säure BF₃.^[82] Als mögliche Modifizierung bietet sich hier an, das Pyridin zuvor als *N*-Oxid zu schützen.

Tabelle 1: Vergleich der Ausbeuten bei der Synthese von Thiadiazolen **52** mit Sulfamid (**59**) bzw. *N,N'*-Bis(trimethylsilyl)sulfamid (**60**).

Nr.	Produkt	R ¹	R ²	Synthese mit 59 (%) ^{a,b}	Synthese mit 60 (%) ^a
1	52a	Ph	Me	29	78
2 ^c	52b	Ph	Et	56	85
3 ^c	52c	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Et	58	90
4	52d	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>i</i> Pr	65	81
5	52e	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>n</i> Pr	70	–
6 ^c	52f	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Et	58	72
7 ^c	52g	Furan-2-yl	Et	30	70
8 ^d	52h	Furan-2-yl	<i>i</i> Pr	–	72
9 ^c	52i	Thiophen-3-yl	Et	–	75
10	52j	Pyridin-3-yl	Et	–	18
11	52k	Ph	Ph	58	87
12	52l	PhCH ₂ CH ₂	PhCH ₂ CH ₂	–	73

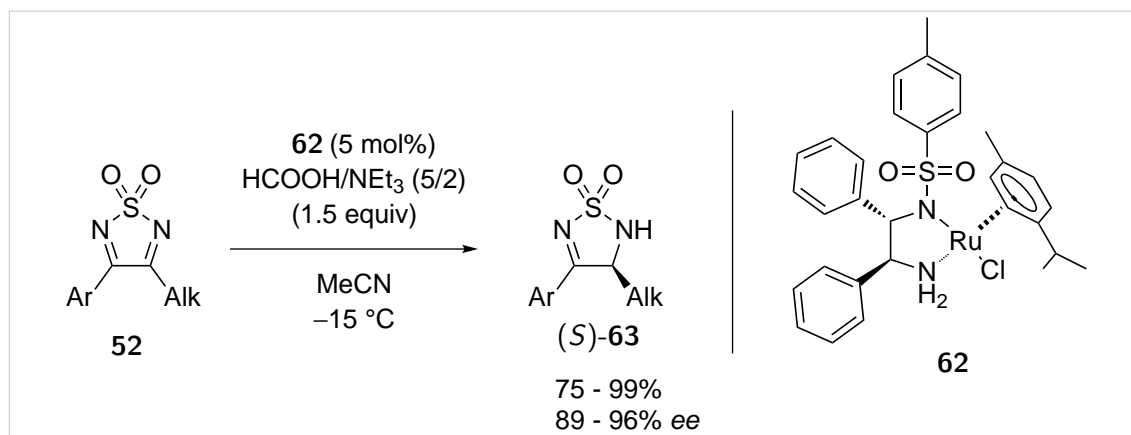
^a Isolierte Ausbeuten. ^b Die Synthese dieser Thiadiazole erfolgte durch Li-Böhmer im Rahmen ihrer Dissertation.^[10] ^c Erhalten als Produktgemisch mit dem Tautomer **61** in variierenden Verhältnissen.^[10] ^d Die Synthese dieses Thiadiazols erfolgte im Rahmen der dieser Dissertation vorausgegangenen Diplomarbeit.^[75]

Die optimierte Thiadiazolsynthese mit **60** ist im Multi-Gramm-Maßstab durchführbar und somit im Hinblick auf eine mögliche Anwendung in der Industrie ebenfalls geeignet.

B.3. Enantioselektive Darstellung von Thiadiazolidinen und deren Umsetzung zu vicinalen Diaminen

Wie in Kapitel A.2.2 bereits beschrieben, ist das Problem der enantioselektiven Synthese von Thiadiazolidinen **43** erst durch die Arbeit von Li-Böhmer befriedigend gelöst worden. Diese soll im Folgenden kurz vorgestellt werden.^[10]

Schlüsselschritt dieser Synthesemethode ist die selektive, schrittweise Reduktion der beiden C,N-Doppelbindungen von **52**. Dabei wurde von Li-Böhmer die erste C,N-Doppelbindung mittels einer Noyori-Transferhydrierung reduziert. Als Katalysator wurde RuCl(*p*-Cymol)-TsDPEN (**62**) verwendet, als Wasserstoffdonor fungierte ein azeotropes Gemisch aus Ameisensäure und Triethylamin im Verhältnis von 5:2.^[83] Unter diesen Reaktionsbedingungen wird bei exakter Reaktionskontrolle selektiv nur die alkylständige Imin-Funktion reduziert (Schema 16). Dies liegt laut Li-Böhmer daran, dass die arylseitige C,N-Doppelbindung in Konjugation mit dem aromatischen Substituenten steht und auf Grund der zusätzlichen Stabilität, hervorgerufen durch das delokalisierte π -Elektronensystem, deutlich langsamer unter diesen Bedingungen reagiert.



Schema 16: Transferhydrierung von Thiadiazol-1,1-dioxiden **52** mit RuCl(*p*-Cymol)-(S,S)-TsDPEN (**62**) zu Thiadiazolin-1,1-dioxiden **63**.

Sowohl die Ausbeuten (75-99%) als auch die erzielten Enantioselektivitäten (89-96%) dieser Reduktion überzeugten, sodass **63** erstmals erfolgreich enantioselektiv

dargestellt werden konnte. Reproduzierungsversuche zur Transferhydrierung der 3-Phenyl-4-ethyl- und 3-(4-Chlorphenyl)-4-ethyl-substituierten Thiadiazole **52b,f** im Rahmen dieser Arbeit gelangen allerdings nicht. Auf diese Beobachtung wird gesondert in Kapitel D.1.2 im Hauptteil dieser Arbeit eingegangen.

Die Reduktion der verbliebenen Imin-Funktion erfolgte durch die Umsetzung mit NaBH_4 nach Pansare et al.,^[65] wobei ausschließlich die *cis*-konfigurierten Thiadiazolidine erhalten wurden. Dies liegt daran, dass die Imin-Funktion in einem Ring-system fixiert ist und somit der Angriff des Nukleophils aus dem sterisch weniger gehinderten Halbraum erfolgt (Abbildung 11).

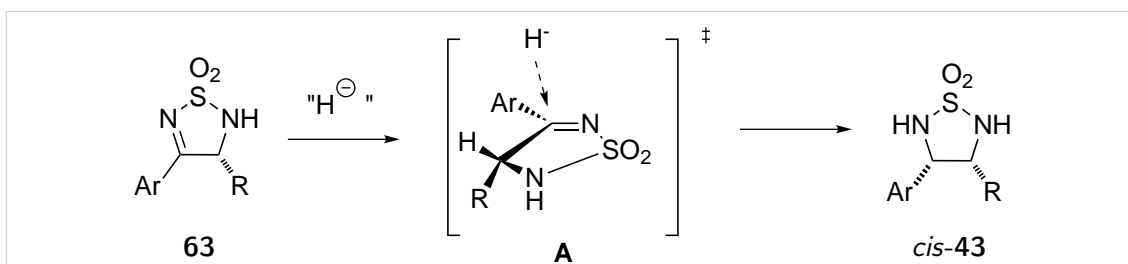
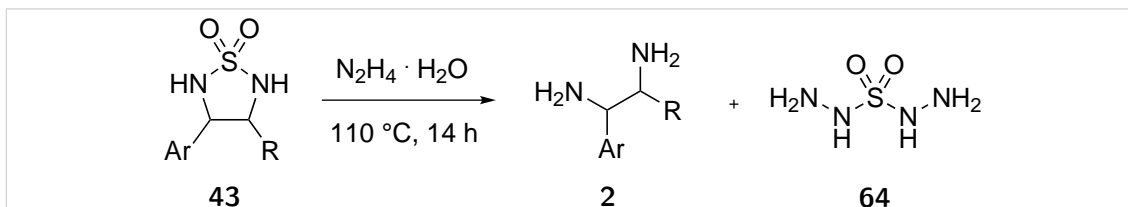


Abbildung 11: *cis*-selektive Hydrid-Addition an Thiadiazoline **63** unter Cram-Chelat-artiger Kontrolle.

Auch dieser zweite Reduktionsschritt verlief mit nahezu quantitativer Ausbeute (99%). Allerdings war bei der Umsetzung mit NaBH_4 mit steigender Reaktionszeit eine anteilige Racemisierung zu beobachten, sodass die angegebenen Enantiomerenüberschüsse der gebildeten Thiadiazolidine **43** nur bei einem frühzeitigen Reaktionsabbruch bei unvollständigem Umsatz reproduziert werden konnten. Auch diese beobachtete Abweichung wird in Kapitel D.2 im Hauptteil dieser Arbeit diskutiert.

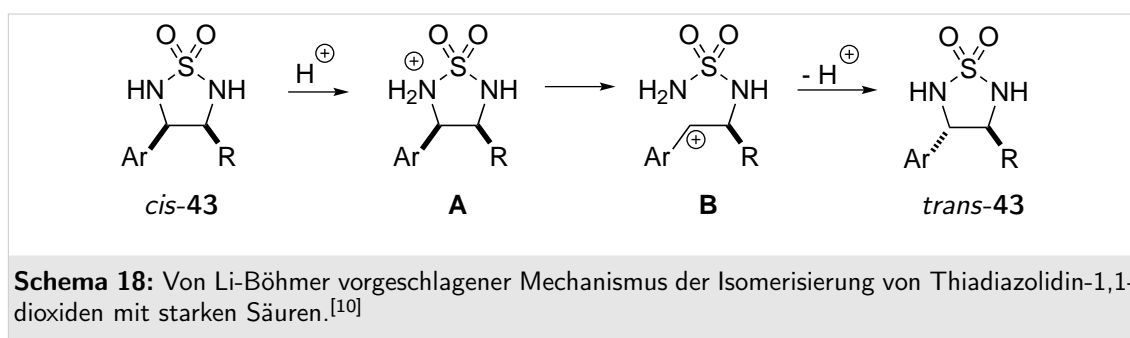
Der Abbau von **43** zu den entsprechenden vicinalen Diaminen **2** gelang Li-Böhmer durch Rühren in Hydrazin-Monohydrat bei 110 °C in nahezu quantitativer Ausbeute (99%).



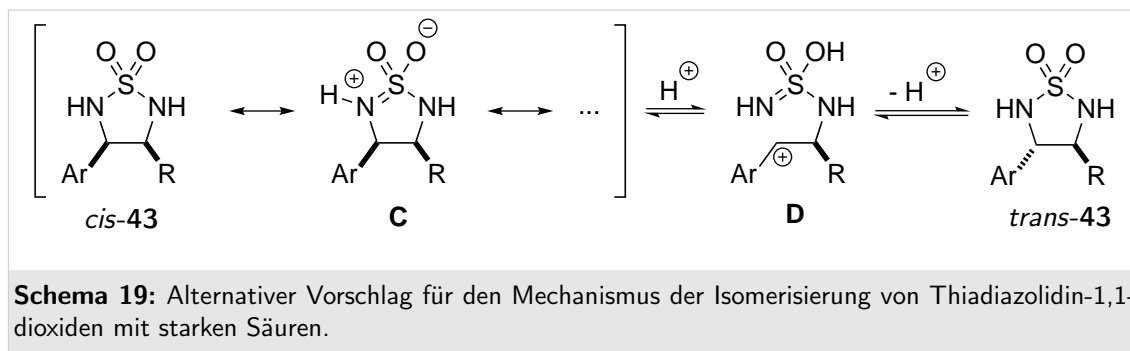
Schema 17: Hydrazinolyse von Thiadiazolidinen **43** zu vicinalen Diaminen **2**.

Hydrazin ist ein starkes Nukleophil, sodass zwei Hydrazinmoleküle an dem Schwefelatom der Sulfamid-Funktion angreifen. Dies führt zur Freisetzung des vicinalen Diamins **2** unter Abspaltung von *S*-Hydrazinylsulfonohydrazid (**64**, Schema 17).

Weiterhin konnte Li-Böhmer feststellen, dass die *cis*-konfigurierten Thiadiazolidin-1,1-dioxide durch Rühren in starken Säuren, wie Schwefelsäure oder TFA, in die thermodynamisch stabileren *trans*-konfigurierten Thiadiazolidin-1,1-dioxide isomerisiert werden konnten. Li-Böhmer schlug als Mechanismus für diese Isomerisierung vor, dass eine Protonierung am Stickstoff zu einer Spaltung der C,N-Bindung unter Ausbildung des stabilisierten Benzylkations **B** (Schema 18) führt.^[10]



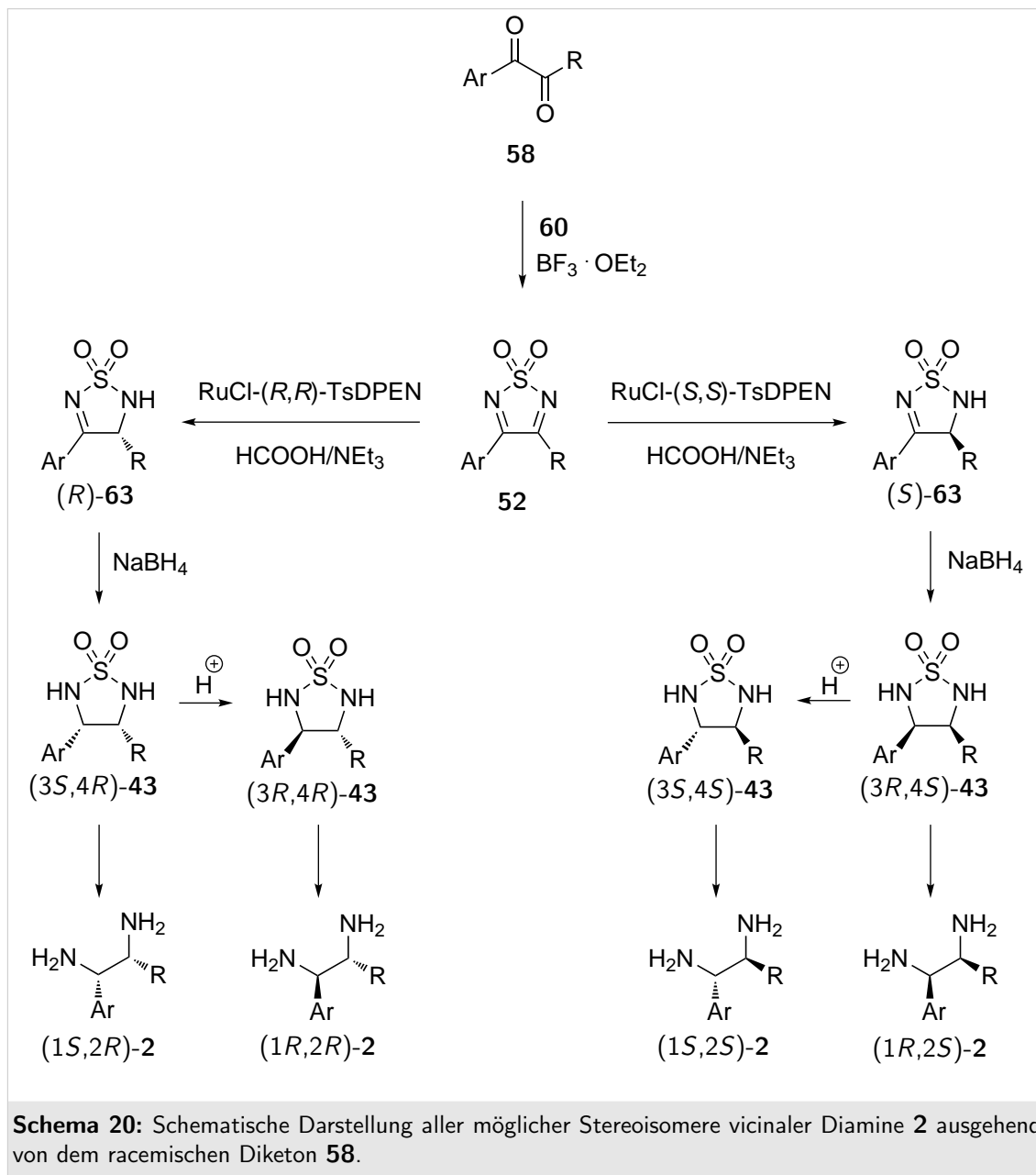
Plausibler erscheint jedoch die Protonierung eines Sauerstoffatoms der Sulfamid-Funktion und eine anschließende Ausbildung des Benzylkations **D**. Für diese Variante spricht unter anderem die mesomere Grenzstruktur **C** des Thiadiazolidins, bei der sich eine positive Ladung am Stickstoff befindet und die negative Ladung über beide Sauerstoffatome hinweg delokalisiert ist (Schema 19).



B.4. Zusammenfassung des Synthesestands

In Schema 20 ist die in dem vorherigen Kapitel B beschriebene von Li-Böhmer entwickelte Synthesestrategie zur Darstellung von 1,2-Diaminen **2** aus 1,2-Diketonen **58** nochmals graphisch veranschaulicht.

Wie aus Schema 20 ersichtlich, ist es unter Verwendung des jeweiligen Enantiomers des Ru-Katalysators **62**, gepaart mit der Möglichkeit der Isomerisierung der Thiadiazolidine **43** möglich, alle vier Stereoisomere der entsprechenden vicinalen Diamine zu synthetisieren.



Diese Flexibilität hebt diese Synthesemethode von allen bisher vorgestellten Thiadiazolidin- bzw. Diamin-Synthesen ab und macht sie somit sehr wertvoll. Sie unterstreicht jedoch auch die Bedeutung der Thiadiazole **52** als Schlüsselintermediate für diese Synthese. Dies verdeutlicht ebenfalls die Bedeutung der in Kapitel

B.2 dargestellten Optimierung der Synthese von **52**.

Besonders in Bezug auf die Transferhydrierung der Thiadiazole **52** sowie die Reduktion dieser Verbindungen zu den entsprechenden Thiadiazolidinen **43** bestand jedoch, wie bereits in Kapitel B.3 erwähnt, noch ein erheblicher Optimierungsbedarf. Die Optimierung der von Li-Böhmer entwickelten neuartigen Synthesemethode stellt einen Teil dieser Arbeit dar.

C. Aufgabenstellung

In dieser Arbeit wurde den folgenden Fragestellungen nachgegangen:

Untersuchungen zur Transferhydrierung:

Im vorherigen Kapitel B wurde der Stand der Arbeiten zu Beginn dieser Dissertation an Hand der wichtigsten von Li-Böhmer in ihrer Dissertation durchgeführten Reaktionen beschrieben. Wie in Abschnitt B.3 erwähnt, traten bei der Reproduzierung der Transferhydrierung bei einigen Substraten Unregelmäßigkeiten auf. Dies führte dazu, dass die Transferhydrierung von Thiadiazolen **52** zu Thiadiazolidinen **43** nochmals genauer untersucht wurde.

Li-Böhmer hatte sich im Rahmen ihrer Dissertation mit Ausnahme zweier Beispiele auf die Untersuchung der Transferhydrierung 3-Aryl-4-alkyl-substituierter Thiadiazole beschränkt. Während beim Umsatz des 3,4-Dimethyl-substituierten Thiadiazols **52q** keine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte, fiel das Produkt **63k** des 3,4-Diphenyl-substituierten Thiadiazols **52k** racemisch an. Aus diesem Grund sollte überprüft werden, inwieweit ebenfalls eine stereoselektive Transferhydrierung Aryl, Aryl- bzw- Alkyl, Alkyl-substituierter Thiadiazole möglich ist.

Diastereoselektive Reduktion von Thiadiazolidinen:

In den Vorbetrachtungen zu dieser Arbeit wurde in Kapitel B.3 erwähnt, dass Vorversuche gezeigt hatten, dass die diastereoselektive Reduktion von Thiadiazolidinen **63** zu den entsprechenden Thiadiazolidinen **43** durch Umsetzung mit NaBH_4 nicht racemisierungsfrei erfolgt. Aus diesem Grund sollte in einem zweiten Themenblock dieser Arbeit eine racemisierungsfreie Methode zur diastereoselektiven Reduktion von **63** entwickelt werden.

Synthese von 2,3-Diaminocarbonsäuren:

Ist einer der Reste in 3- bzw. 4-Position der Thiadiazolidine **43** ein Carboxyl-Substituent, erhält man nach dem Abbau des cyclischen Sulfonamid-Gerüsts 2,3-Diaminocarbonsäuren. Aufgrund der hohen Bedeutung von Diaminocarbonsäuren würde dies eine wesentliche Aufwertung dieser Synthesemethode bedeuten. Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit untersucht, inwieweit Thiadiazole bzw. Diketone ebenfalls für die Darstellung von 2,3-Diaminocarbonsäuren dienen können.

Orthogonale Schützung der beiden Aminofunktionen vicinaler Diamine:

Ein Vorteil einiger der in Kapitel A.1.2 vorgestellten Synthesen vicinaler Diamine **2** ist, dass die beiden Aminofunktionen der Diamine chemisch unterschieden werden

können. Dies ist notwendig, falls eine der beiden Aminofunktionen vicinaler Diamine selektiv chemisch adressiert werden soll. Diese Möglichkeit besteht bei der von Li-Böhmer entwickelten Synthese vicinaler Diamine aus Thiadiazolen bisher nicht und sollte im Rahmen dieser Arbeit realisiert werden.

Grignard-Addition an Thiadiazoline:

In Abschnitt A.2.2 wurde die Addition eines Grignard-Reagenzes an Thiadiazole **52** sowie die anschließende Reduktion zu den entsprechenden 3,3,4-trisubstituierten Thiadiazolidinen **53** nach Pansare et al. vorgestellt. Nach dem Abbau des Thiadiazolidinringes erhielten Pansare et al. somit 1,2-Diamine, die über eine α -tertiäre Aminofunktion verfügen. Im Rahmen dieser Arbeit sollte geprüft werden, ob eine Addition von Grignard-Verbindungen ebenfalls an die C,N-Doppelbindung enantiomerenreiner Thiadiazoline **63** möglich ist und falls ja, ob eine solche Addition diastereoselektiv verläuft. Dies würde die Bildung enantiomerenreiner α -tertiärer Diamine ermöglichen.

Cyanid-Addition an Thiadiazole:

Bei der Synthesemethode vicinaler Diamine nach Li-Böhmer stellt die Transferhydrierung der C⁴,N-Doppelbindung der Thiadiazole **52** den entscheidenden Reaktionsschritt dar, da in diesem die Einführung der stereochemischen Information erfolgt. Dies bedeutet jedoch gleichzeitig, dass mit dieser Methode lediglich vicinale Diamine mit einer α -tertiären Aminofunktion synthetisiert werden können. Zur Synthese enantiomerenreiner Diamine mit 2 α -tertiären Aminofunktionen ist hingegen eine Einführung der Stereoinformation durch eine enantioselektive Addition eines Kohlenstoff-Nukleophils an die Thiadiazole **52** notwendig. Aufgrund der im Hauptteil dieser Arbeit dargelegten Gründe wurde eine Cyanid-Addition an **52** untersucht.

D. Hauptteil

D.1. Transferhydrierung von Thiadiazol-1,1-dioxiden

D.1.1. Übersicht

Der Schlüsselschritt der Synthese vicinaler Diamine aus Thiadiazolen **52** respektive Diketonen **58** nach dem von Li-Böhmer entwickelten Verfahren ist die asymmetrische Transferhydrierung von **52** zu den entsprechenden Thiadiazolinen **63** (Schema 16).^[10] Diese stereoselektive Reduktion einer der beiden Imin-Funktionen von **52** ist für die Einführung der stereochemischen Information verantwortlich und somit essentiell für die Synthese enantiomerenreiner vicinaler Diamine **2**.

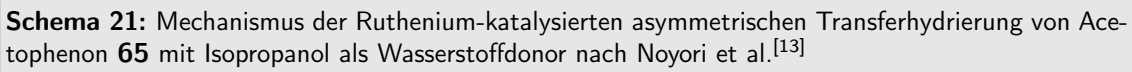
Unter einer Transferhydrierung versteht man eine Hydrierung, bei der die beiden auf das Substrat übertragenen Wasserstoffatome nicht aus molekularem Wasserstoff, sondern aus einem anderen Wasserstoff-Donor wie Ameisensäure oder Isopropanol stammen.

Die ersten Arbeiten, die sich mit der Transferhydrierung von Ketonen beschäftigten, stammen von Meerwein und Schmidt,^[84] Verley^[85] und Ponndorf^[86] aus den Jahren 1925 und 1926 und beschreiben die Reduktion eines Carbonyls durch ein Aluminiumalkoholat. Hierbei stellte sich heraus, dass das Aluminiumalkoholat katalytisch eingesetzt werden kann, da es nach der Wasserstoffübertragung durch Reaktion mit dem alkoholischen Lösungsmittel zurückgebildet werden kann. Somit ist der Alkohol der eigentliche Wasserstoffdonor bei dieser Reaktion.

Neben Aluminiumalkoholaten können ebenfalls Übergangsmetallkatalysatoren als Wasserstoffüberträger von der im Reaktionsgemisch enthaltenen Wasserstoffquelle auf das Substrat dienen. Ist der verwendete Übergangsmetallkatalysator chiral, kann die Reduktion enantioselektiv erfolgen.^[87]

Genau 70 Jahre nach den Pionierarbeiten von Meerwein, Ponndorf und Verley entwickelten Noyori et al. 1995 die Übergangsmetall-katalysierte asymmetrische Transferhydrierung von Arylketonen. So konnten Noyori et al. Acetophenon (**65**) unter Verwendung des RuCl(Mesitylen)-TsDPEN-Katalysators (**70**) sowie Isopropanol (**66**) als Wasserstoffdonor in einer Ausbeute von 95% und einem Enantiomerenüberschuss von 97% zu 1-Phenylethanol (**67**) reduzieren (Schema 21).^[13]

Mechanistisch gesehen wird bei der Transferhydrierung von Ketonen nach Noyori et al. durch die Reaktion des Ruthenium-Dimers **69** mit dem TsDPEN (**4**) und

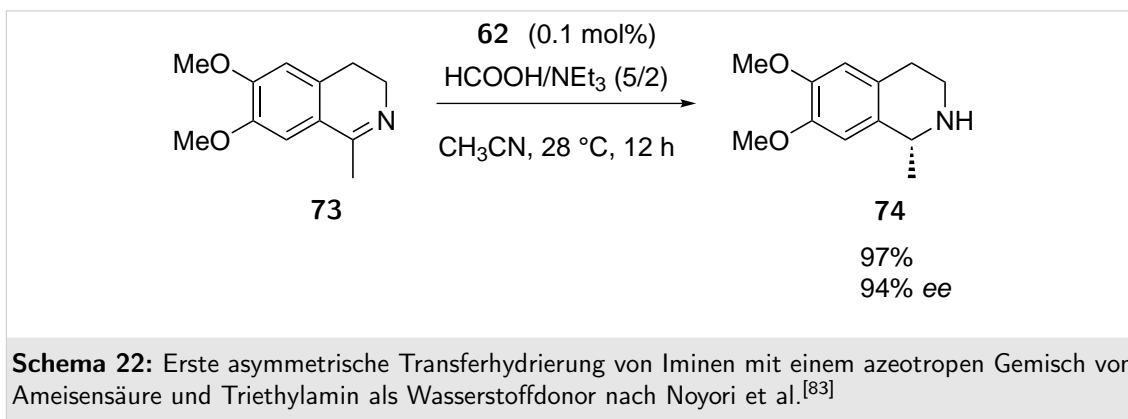


anschließender HCl-Eliminierung in Gegenwart von KOH zuerst die Katalysatorvorstufe **71** generiert. Durch formale Übertragung eines Protons sowie eines Hydrids von Isopropanol auf **71** entsteht die aktive Katalysatorspezies **72**. Diese überträgt in einer konzertierten Reaktion Wasserstoff auf das zu reduzierende Keton unter Rückbildung der Katalysatorvorstufe **71**. Dabei wird der sechsgliedrige Übergangszustand **B** durchlaufen. Dies bedeutet, dass keine direkte Koordination zwischen dem Metallatom des Katalysators und dem Substrat besteht. Begründet wird dieser Mechanismus unter anderem durch die Isolierung und Analyse der beiden Katalysatorspezies **71** und **72**, sowie theoretische Berechnungen.^[88, 89]

Transferhydrierungen mit Isopropanol als Wasserstoffdonor sind, wie in Schema 21 am Beispiel der Hydrierung von Acetophenon (**65**) gezeigt, Gleichgewichtsreaktionen. Dies liegt daran, dass der mittels Reduktion aus **65** entstandene gewünschte sekundäre Alkohol **67** analog zu Isopropanol ebenfalls als Wasserstoffdonor dienen kann. Die hieraus resultierende Rückreaktion (Oppenauer-Oxidation) führt gegebenenfalls zu einem unvollständigen Umsatz.^[90] Ein weiteres Problem ist, dass mit zunehmender Reaktionszeit oftmals ein Abfall des Enantiomerenüberschusses des gebildeten Produktes zu beobachten ist. Dies liegt daran, dass bei der Rückreaktion das im Überschuss gebildete Enantiomer schneller zum Keton zurückreagiert. Somit gewinnt bei längeren Reaktionszeiten die thermodynamische Kontrolle überhand gegenüber der kinetischen.^[13]

Dieses Problem kann umgangen werden, indem Ameisensäure (meist als azeotropes Gemisch mit Triethylamin) als Wasserstoffquelle verwendet wird. Bei der Verwendung von Ameisensäure entsteht kein Keton, sondern CO₂ als Nebenprodukt. Dieses entweicht aus dem Reaktionsgemisch und hat somit zur Folge, dass Transferhydrierungen mit Ameisensäure als Wasserstoffdonor keine Gleichgewichtsreaktionen sind.^[91] 1996 konnten Noyori et al. zeigen, dass Ameisensäure auch bei der Reduktion von Ketonen mit dem RuCl(Mesitylen)-TsDPEN-Katalysator verwendet werden kann.^[92]

Ebenfalls 1996 gelang schließlich erneut Noyori et al. die Transferhydrierung von Iminen. Unter Verwendung eines azeotropen Gemisches aus Ameisensäure und Triethylamin als Reduktionsmittel konnte das cyclische Imin **73** in 97% Ausbeute und mit einem *ee* von 94% reduziert werden. Dabei wurden mit dem auch von Li-Böhmer für die Reduktion von Thiadiazolen verwendeten RuCl(*p*-Cymol)-TsDPEN-Katalysator **62** die besten Ergebnisse erzielt (Schema 22).^[83]

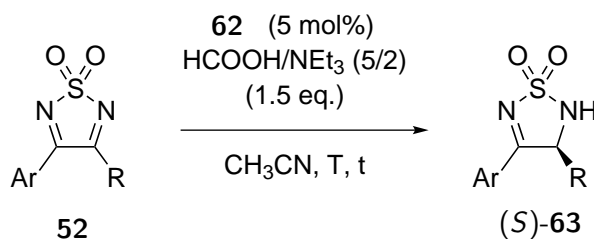


D.1.2. Ergebnisse der Transferhydrierung 3-Aryl-4-alkyl-substituierter Thiadiazole

Reproduzierungsversuche und Erweiterung der Substratbreite In ihrer Dissertation zur asymmetrischen Reduktion von Diiminen hat Li-Böhmer, wie bereits erwähnt, etliche Thiadiazole **52** unter Noyori-Transferhydrierungs-Bedingungen reduziert. In einem Screening der Reaktionsbedingungen und der verwendeten Katalysatoren konnte Li-Böhmer, in Bezug auf die Enantioselektivität, die besten Ergebnisse bei einer Reaktionsführung in Acetonitril unter Verwendung des Ru-Katalysators **62** (Schema 16) und bei einer Reaktionstemperatur von -20 bzw $0\text{ }^\circ\text{C}$ erzielen. Die Ergebnisse dieser Experimente sind in Tabelle 2 dargestellt.^[10]

Versuche, diese zu reproduzieren, bereiteten in Bezug auf die von Li-Böhmer angegebenen Reaktionszeiten, Enantiomerenüberschüsse und Ausbeuten erhebliche Schwierigkeiten. Im Falle der Verbindung **52f** konnten die Ergebnisse von Li-Böhmer gar nicht reproduziert werden. Zum besseren Vergleich dieser Beobachtungen sind die Reproduzierungsversuche der Transferhydrierungen von **52** in Tabelle 3 zur Gegenüberstellung aufgelistet.

Wie bei dem Vergleich der beiden Tabellen deutlich wird, ist die Reaktionsgeschwindigkeit der Transferhydrierung stark temperaturabhängig. So brauchen die Reaktionen bei -15 respektive $-20\text{ }^\circ\text{C}$ sehr viel länger als bei $0\text{ }^\circ\text{C}$. Dies ist soweit nicht ungewöhnlich. Auffällig ist jedoch, dass die von Li-Böhmer angegebenen Reaktionszeiten um rund 50% kürzer sind, als die in den Reproduzierungsversuchen ermittelten Reaktionszeiten. Dies liegt aller Wahrscheinlichkeit nach nicht an der Qualität der eingesetzten Reagenzien, da sowohl das verwendete Reduktionsmittel, als auch der verwendete Katalysator **62** im Zuge dieser Arbeit mehrmals selbst und nach

Tabelle 2: Von Li-Böhmer durchgeführte Transferhydrierungen von 3-Aryl-4-alkyl-substituierten 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxiden.^[10]

Nr.	Produkt	Ar	R	T (°C)	t (h)	Ausbeute (%) ^a	ee (%) ^b
1	63a	Ph	Me	0	3	75	95
2	63b	Ph	Et	0	3.5	91	94
3	63c	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Et	0	5	99	94
4	63c	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Et	-20	22	99	96
5	63d	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>i</i> Pr	-20	20	99	93
6	63e	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>n</i> Pr	-20	24	99	96
7	63f	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Et	0	3	99	89

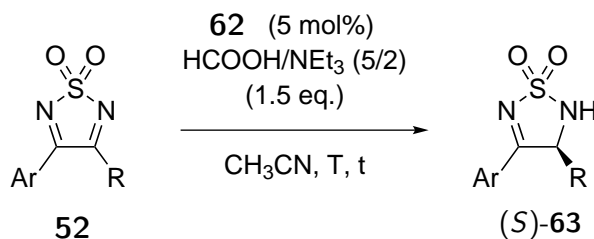
^a Isolierte Ausbeuten. ^b ee per HPLC an chiraler stationärer Phase bestimmt.

den selben Vorschriften wie von Li-Böhmer angegeben synthetisiert wurden.[†] Dabei zeigten die verschiedenen Chargen jeweils immer eine identische Reaktivität. Die analytischen Daten der eingesetzten Thiadiazole **52** stimmten ebenfalls überein, sodass auch die eingesetzten Edukte als Fehlerquelle ausgeschlossen werden konnten.

Unregelmäßigkeiten wurden auch bei dem Vergleich der erzielten Enantiomerenüberschüsse festgestellt. Eine Bestätigung der von Li-Böhmer bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C angegebenen Enantioselektivität von 94% bei der Umsetzung von **52c** konnte nicht erbracht werden. Zur Reproduzierung des angegebenen Enantiomerenüberschusses war ein Reaktionsführung bei -15 °C erforderlich. (vgl. Einträge 3, 4 Tabelle 2 mit den Einträgen 5, 6 Tabelle 3). Der Enantiomerenüberschuss von 89 % bei der Umsetzung von **52f** zu **63f** konnte selbst bei einer niedrigeren Reaktionstemperatur von -15 °C nicht reproduziert werden und betrug lediglich 66% (vgl. Eintrag 7 Tabelle 2 mit den Einträgen 9, 10 Tabelle 3).

Im Rahmen der Experimente zur Reproduzierung der von Li-Böhmer berichteten Ergebnisse zur Transferhydrierung von Thiadiazolen **52** wurde die Substratbreite um

[†]Die Synthesevorschriften für den Ruthenium-Katalysator **62** sowie für das verwendete Ameisensäure/Triethylamin-Gemisch sind dem Experimentaltail dieser Arbeit zu entnehmen.

Tabelle 3: Reproduzierungsversuche zu Transferhydrierungen von 3-Aryl-4-alkyl-substituierten Thiadiazolen.

Nr.	Produkt	Ar	R	T (°C)	t (h)	Ausbeute (%) ^a	ee (%) ^b
1 ^c	63a	Ph	Me	0	2.5	51	–
2	63a	Ph	Me	–15	30	55	98
3 ^c	63b	Ph	Et	0	5.5	90	–
4	63b	Ph	Et	–15	30	73	97
5	63c	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Et	0	5.5	91	74
6	63c	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Et	–15	40	97	96
7 ^c	63d	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>i</i> Pr	0	6	95	–
8	63d	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>i</i> Pr	–15	48	94	96
9	63f	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Et	0	6	73 ^d	35
10	63f	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Et	–15	41	70 ^d	66
11	63g	Furan-2-yl	Et	–20	50	85	96
12	63i	Thiophen-3-yl	Et	–20	55	72	96
13 ^c	63j	Pyridin-3-yl	Et	–20	50	50	–

^a Isolierte Ausbeuten. ^b *ee* per HPLC an chiraler stationärer Phase bestimmt. ^c Racemischer Ruthenium-Katalysator. ^d Angefallen als untrennbares Gemisch mit dem Regioisomer **75**; Ausbeute mittels ¹H NMR-Experiment bestimmt.

die drei Thiadiazole **52g,i,j** erweitert. Diese drei Thiadiazole unterscheiden sich von den bisher betrachteten Thiadiazolen darin, dass sie mit Heteroaromaten substituiert sind.

Wie aus Tabelle 3 zu erkennen ist, gelang die Transferhydrierung der Furan-2-yl- und Thiophen-3-yl-substituierten Thiadiazole **52g** und **52i** in guten Ausbeuten und einem sehr guten *ee* von jeweils 96% (Einträge 11 und 12, Tabelle 3). Besonders das gute Ergebnis im Falle des Thiophen-substituierten Thiadiazols **52i** ist nicht selbstverständlich. Schwefelverbindungen fungieren oftmals als Katalysatorgifte, da sie zu einer Deaktivierung des Katalysators führen können.^[93]

Die Umsetzung des Pyridyl-substituierten Thiadiazols **52j** erfolgte lediglich mit racemischem Katalysator, da hier zuerst eine Optimierung der Thiadiazolsynthese erfolgen muss (siehe Kapitel B.2). Hier konnte lediglich eine Ausbeute von 50% erzielt

werden, was vermutlich an der im Folgenden beschriebenen Ursache lag.

Bei der Transferhydrierung der Thiadiazole **52b,f,j** wurde im Rahmen dieser Arbeit zusätzlich eine veränderte Regioselektivität bei der Transferhydrierung beobachtet. Dies führte zur Bildung eines signifikanten Anteils an den Thiadiazolinen **75**, die durch die Reduktion der Aryl-substituierten Imin-Funktion der entsprechenden Thiadiazole gebildet wurden (Tabelle 4). Im Falle des Thiadiazolins **75f** gelang die Bestimmung des *ee*, der interessanterweise 0% betrug. Auf diese Beobachtung wird in Kapitel D.1.4 genauer eingegangen.

Tabelle 4: Regioselektivität bei der Noyori-Reduktion von Thiadiazolen.

Nr.	63	Ar	R	T (°C)	t (h)	Ausbeute (%) ^a	63 : 75 ^b	<i>ee</i> 75 (%) ^c
1	63b	Ph	Et	−10	24	87	5.2 : 1	− ^d
2	63f	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Et	0	6	95	3.3 : 1	0
3	63f	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Et	−15	41	92	3.2 : 1	0
4	63j	Pyridin-3-yl	Et	−20	50	67	2.9 : 1	− ^e

^a Isolierte Ausbeuten. ^b Verhältnis mittels ¹H NMR-Experiment bestimmt. ^c *ee* per HPLC an chiraler stationärer Phase bestimmt. ^d Es gelang keine Trennung per HPLC. ^e Reaktion mit dem racemischen Katalysator.

Generell könnten für das Auftreten einer veränderten Selektivität bei der Transferhydrierung der Verbindungen **52b,f,j** sterische oder elektronische Gründe verantwortlich sein. Analysiert man die in Tabelle 4 aufgelisteten Ergebnisse und vergleicht diese zusätzlich mit den Ergebnissen aus Tabelle 2 und Tabelle 3, so sind sterische Gründe auszuschließen. Der räumliche Anspruch eines *p*-Chlorphenyl- und eines *p*-Methoxyphenyl-Substituenten, sowie andererseits eines Phenyl- und eines Pyridyl-Substituenten sind nahezu identisch. Da der aliphatische Rest in allen Fällen ein Ethyl-Rest ist, sind sterische Gründe für die beobachtete Selektivität auszuschließen.

Eine Analyse der in Tabelle 4 dargestellten Ergebnisse zeigt, dass die Bildung der Thiadiazoline **75** offenbar nur bei Thiadiazolen **52** auftritt, die mit elektronenarmen

Arylsubstituenten versehen sind. Weiterhin lässt sich feststellen, dass der Anteil an gebildetem **75** umso größer ist, je elektronenärmer der aromatische Substituent des Thiadiazols ist. Betrug das Verhältnis zwischen den Produkten **63** und **75** im Falle des Phenyl-substituierten Thiadiazols 5.2:1, so änderte sich dieses Verhältnis im Falle des *p*-Chlorphenyl-substituierten Thiadiazols zu 3.3:1 bei einer Reaktionsführung bei 0°C respektive 3.2:1 bei -15°C. Im Falle des Pyridin-3-yl-substituierten Thiadiazols **52j** betrug das Verhältnis zwischen dem auf der Alkyl- und auf der Aryl-Seite hydrierten Produkt 2.9:1. Bei dem elektronenreichen *p*-Methoxyphenyl-Substituenten hingegen wurde in keinem Falle die Bildung des unerwünschten Produktes **75** beobachtet.

Der aromatische Substituent und die Imin-Funktion der Thiadiazole **52** stehen in Konjugation miteinander. Dies hat zur Folge, dass elektronenziehende aromatische Substituenten die Elektronendichte der C,N-Doppelbindung verringern, elektronenschiebende Substituenten diese hingegen erhöhen. Da eine Reduktion dieser Doppelbindung jedoch nur im Falle elektronenziehender Substituenten erfolgte, bedeutet dies, dass die Imin-Funktionen von Thiadiazolen umso schneller reduziert werden, je elektronenärmer diese sind.

Diese Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit der Noyori-Transferhydrierungen von dem Elektronenbedarf der Substrate ist von der Hydrierung von Ketonen bekannt. Auch hier erfolgt die Transferhydrierung elektronenarmer C,O-Doppelbindungen mit dem Noyori-Katalysator schneller als die elektronenreicher.^[94, 95]

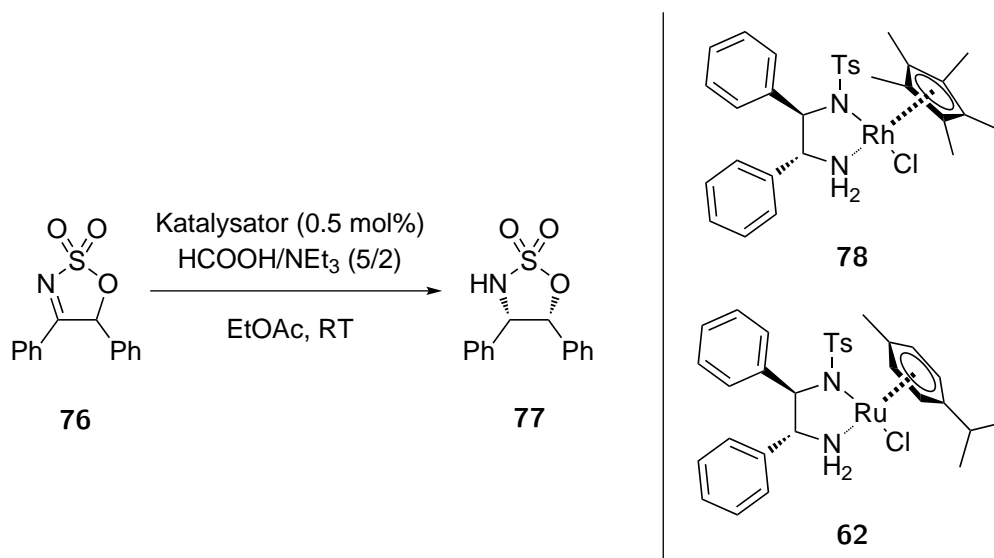
Diese Beobachtungen zusammengekommen legen nahe, dass die vermehrte Bildung von **75** elektronische Gründe hat.

Optimierungsversuche Strukturell eng verwandt mit den Thiadiazolinen sind die cyclischen Sulfimide **76** (Tabelle 5). Die asymmetrische Transferhydrierung dieser Verbindungen zu den Sulfamidaten **77** ist seit dem Jahr 2009 entwickelt worden. Der Katalysator, der bei der Transferhydrierung von **76** die besten Ergebnisse in Bezug auf Ausbeute und Enantioselektivität lieferte, ist der Cp*RhCl-TsDPEN-Katalysator (**78**).^[96–99]

Im Zuge dieser Untersuchungen wurde von Lee et al. ebenfalls ein Vergleich zwischen dem Rhodium-Katalysator **78** und dem auch in dieser Arbeit verwendeten

Ruthenium-Katalysator **62** vorgenommen. Hier zeigte sich, dass **78** dem Ruthenium-Katalysator sowohl in Bezug auf die erzielten Ausbeuten als auch Enantiomerenüberschüssen überlegen war. Besonders gravierend war der Unterschied in der Reaktivität. Hier benötigte die Rhodium-katalysierte Umsetzung lediglich 30 Minuten, während die Reaktionszeit mit dem Ruthenium-Katalysator 12 Stunden betrug (Tabelle 5).^[97] Aus diesem Grund stellte sich die Frage, ob der Rhodium-Katalysator **78** auch bei der Transferhydrierung von Thiadiazolen **52** reaktiver ist und ob möglicherweise das Verhältnis der Hydrierungsprodukte bei der Umsetzung der Verbindungen **52b,f,j** zu Gunsten der gewünschten Thiadiazoline **63b,f,j** verschoben werden könnte.

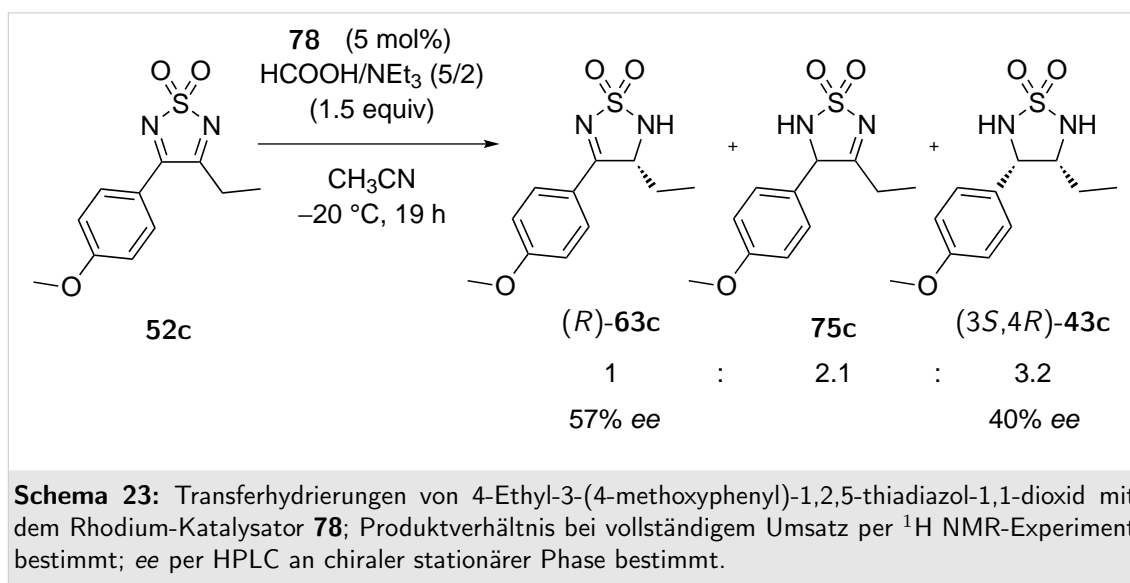
Tabelle 5: Von Lee et al. durchgeführter Vergleich der Katalysatoren **78** und **62** bei der Transferhydrierung des Sulfimides **76**.^[97]



Nr.	Katalysator	t (h)	Ausbeute (%)	ee (%)
1	78	0.5	99	98
2	62	12	86	90

Der Reaktivitätsunterschied des Rhodium- und des Ruthenium-Katalysators wurde anhand des mit einem elektronenreichen Aromaten substituierten Thiadiazols **52c** getestet. Hier ergab sich bei einer Reaktionstemperatur von -20 °C das in Schema 23 dargestellte Ergebnis.

Wie man an der Reaktionszeit von 19 Stunden (bis vollst. Umsatz erreicht werden



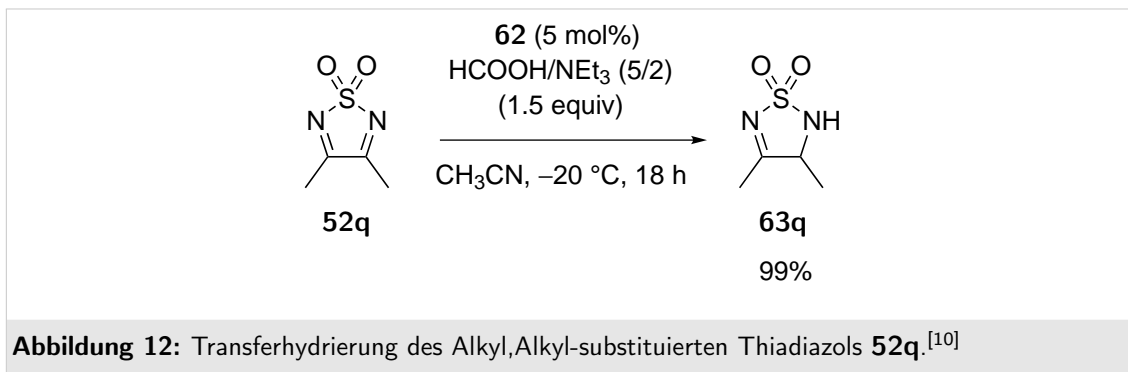
konnte) erkennen kann, ist auch die Transferhydrierung von **52c** mit dem Rhodium-Katalysator **78** schneller als mit dem Ruthenium-Katalysator ($-15\text{ }^\circ\text{C}$, 40 h; vgl. Eintrag 6, Tabelle 3). Die größere Reaktivität hat jedoch, wie aus Schema 23 hervorgeht, eine geringere Selektivität zur Folge. Einerseits wurde bereits das entstandene Thiadiazolin teilweise weiter reduziert, bevor überhaupt das Thiadiazol komplett abreagiert war. Die größere Reaktivität des Rhodium-Katalysators hatte weiterhin zur Folge, dass auch bei dem Thiadiazol **52c**, welches mit einem elektronenreichen Aromaten substituiert ist, die beiden im Edukt vorhandenen C,N-Doppelbindungen nicht mehr ausreichend differenziert werden konnten. Zusätzlich ergab der Rhodium-Katalysator **78** eine deutlich schlechtere Enantioselektivität; der Enantiomerenüberschuss des gewünschten Thiadiazolins **63c** betrug lediglich 57%, der des Thiadiazolidins **43c** 40%.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde von einer Umsetzung der mit elektronenarmen Aromaten substituierten Thiadiazole **52b,f,j** mit dem aktiveren Rhodium-Katalysator **78** abgesehen. Eine Reaktivitätserhöhung des Systems würde die Selektivität bei der Transferhydrierung dieser Thiadiazole aller Wahrscheinlichkeit nach weiter zu Gunsten des ungewünschten Thiadiazolins **75** verschieben.

D.1.3. Transferhydrierung Alkyl,Alkyl-substituierter Thiadiazole

Bereits Li-Böhmer hat in den Arbeiten zu ihrer Dissertation mit dem 3,4-Dimethylthiadiazol (**52q**) ein Dialkyl-substituiertes Thiadiazol unter Noyori-Bedingungen reduziert (Schema 12). Hierbei konnte sie unter den angegebenen Bedingungen das entsprechende Thiadiazolin **63q** in 99% Ausbeute erhalten.^[10] Eine Bestimmung

des *ee* von **63q** mittels HPLC war allerdings nicht möglich, da **63q** nicht über ein Chromophor verfügt, das elektromagnetische Strahlung im Messbereich des Detektors absorbiert (zwischen 200 und 645 nm[†]).



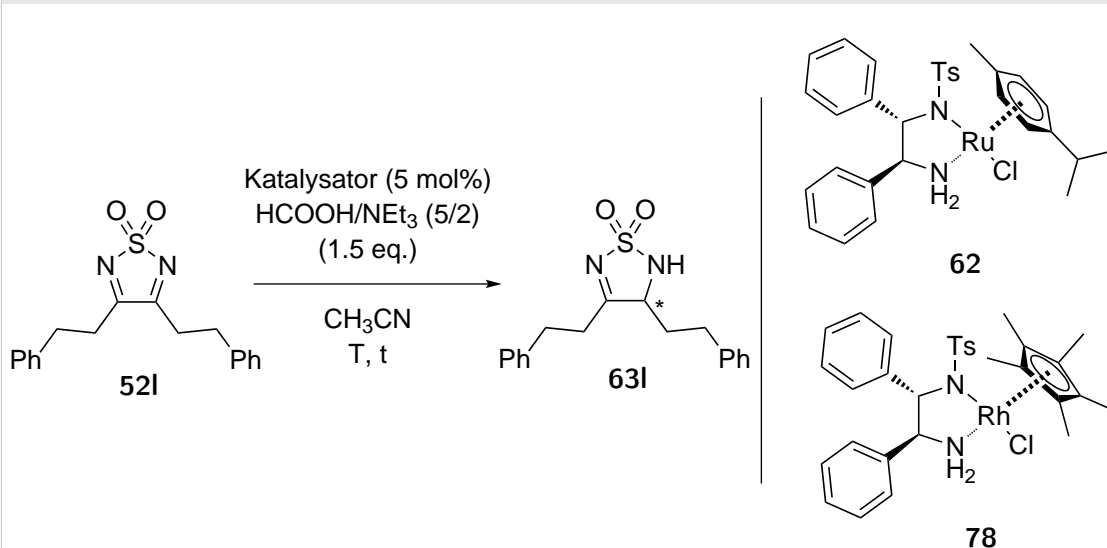
Um eine Aussage über die Enantioselektivität der Transferhydrierung Alkyl,Alkyl-substituierter Thiadiazole zu erhalten, wurde im Zuge dieser Arbeit das 3,4-Bis(2-phenylethyl)-substituierte Thiadiazol (**52l**, Tabelle 6) synthetisiert und die Noyori-Transferhydrierung dieses Substrates untersucht.

52l wurde dabei beispielhaft gewählt, da dieses Thiadiazol einerseits aufgrund der 2-Phenylethyl-Reste über ein für die HPLC-Analytik nötiges Chromophor verfügt, andererseits stehen die Aromaten nicht in Konjugation mit den C,N-Doppelbindungen des Thiadiazolrings, sodass **52l** die selbe Reaktivität wie ein mit zwei Alkyl-Resten substituiertes Thiadiazol zeigen sollte. Nicht zuletzt ist **52l** symmetrisch substituiert, sodass ein eventuelles Problem einer ungenügenden Regioselektivität bei der Reduktion der ersten C,N-Doppelbindung nicht besteht.

Die Darstellung von **52l** erfolgte nach der in Kapitel B.2 beschriebenen Variante mit *N,N'*-Bis(trimethylsilyl)sulfamid **60** und gelang in einer Ausbeute von 73%. Die Synthese dieses Alkyl,Alkyl-substituierten Thiadiazols war somit in Bezug auf die erzielte Ausbeute vergleichbar mit den Synthesen Aryl,Alkyl-substituierter Thiadiazole (siehe Tabelle 1).^[80]

Die Ergebnisse der Transferhydrierungsversuche von **52l** sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Unter den auch für die Aryl,Alkyl-substituierten Thiadiazole verwendeten „Standard-Reaktionsbedingungen“ bei $-15\text{ }^\circ\text{C}$ in Acetonitril konnte das Thiadiazolin **63l** mit einem *ee* von 72% erhalten werden. Die Ausbeute dieser Reduktion lag mit 85% etwas niedriger als die der im vorherigen Abschnitt betrachteten Umsetzungen Aryl,Alkyl-substituierter Thiadiazole (Eintrag 1, Tabelle 6).

[†] Jasco MD-2010Plus Detektor

Tabelle 6: Ergebnisse der Transferhydrierung des 3,4-Bis(2-phenylethyl)-substituierten Thiadiazols **52I**

Nr.	Katalysator	T (°C)	t (h)	Ausbeute (%) ^a	ee (%) ^b
1	62	-15	28	85	72
2	62	-30	30	87	70
3	78	-15	2	80	60
4	78	-40	27	96	72
5 ^c	78	-40	27	11 ^d	75
6 ^c	78	-78	53	89	12

^a Isolierte Ausbeute. ^b ee per HPLC an chiraler stationärer Phase bestimmt.

^c Reaktion in CH₂Cl₂ durchgeführt. ^d Unvollständiger Reaktionsumsatz, restliches Material als Edukt reisoliert.

Die Reduktion der beiden Imin-Funktionen von **52I** verläuft dabei ebenfalls gestaffelt. So war im ¹H NMR-Spektrum keinerlei Thiadiazolidin **43** als Produkt einer doppelten Hydrierung zu erkennen. Dies bedeutet, dass die Reduktion der zweiten C,N-Doppelbindung der Thiadiazole generell deutlich langsamer verläuft, als die der ersten; es bedarf hierzu also keines aromatischen Substituenten, der mit einer der beiden Imin-Funktionen in Konjugation steht.

Diese verminderte Reaktivität der Addition eines Nukleophils an die C,N-Doppelbindung der Thiadiazoline **63** verglichen mit der Addition an eine der Imin-Funktionen der Thiadiazole **52** wurde sowohl von Vasini et al.^[100,101] als auch von Pansare et al.^[65] beobachtet. Das Ergebnis bestätigt somit das herrschende Reaktivitätsbild von Thiadiazolen und derer Derivate.

Der bei der Bildung von **63I** in einer ersten Testreaktion erzielte ee von 72% stellte

eine gute Basis für weitere Optimierungsversuche dar. Deshalb wurden weiter Umsetzungen mit dem Ziel einer Steigerung des Enantiomerenüberschusses durchgeführt. Eine Änderung der Reaktionstemperatur von $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ führte zu keiner Verbesserung der Enantioselektivität der Umsetzung (70% *ee*, Eintrag 2, Tabelle 6). Aus diesem Grund wurde bei den folgenden Umsetzungen statt des Ruthenium-Katalysators **62** der bereits in Kapitel D.1.2 beschriebene Rhodium-Katalysator **78** verwendet.

Hier bestätigte sich bei einer Reaktionsführung bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ und einer vergleichbaren Ausbeute von 80% aufgrund der deutlich kürzeren Reaktionszeit von nur zwei Stunden erneut die höhere Reaktivität von **78** gegenüber dem Ruthenium-Katalysator **62**. Der *ee* von **631** lag jedoch mit 60% niedriger als bei der Hydrierung mit dem Ruthenium-Katalysator unter vergleichbaren Bedingungen (vgl. Einträge 1 und 3, Tabelle 6).

Aufgrund der größeren Reaktivität des Rhodium-Katalysators wurde eine Temperaturniedrigung von $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ vorgenommen. Dies führte zur Bildung von **631** in 96% Ausbeute und mit 72% *ee*. Erfreulich an diesem Versuch war einerseits die Steigerung der Ausbeute, die mit 96% nun im Rahmen der in Tabelle 3 gezeigten Umsetzungen Aryl,Alkyl-substituierter Thiadiazole lag. Andererseits konnte gezeigt werden, dass eine Erniedrigung der Reaktionstemperatur zu einer Steigerung des *ee* von **631** führte. Da aufgrund des Schmelzpunktes von Acetonitril ($-45\text{ }^{\circ}\text{C}$) eine Reaktionsführung in diesem Lösungsmittel bei tieferen Temperaturen nicht möglich war, wurde ein Wechsel des Lösungsmittels durchgeführt.

In ihren Untersuchungen zur Transferhydrierung von Iminen haben Noyori et al. ebenfalls Reaktionen in Dichlormethan durchgeführt und hierbei vergleichbare Ergebnisse zu den Umsetzungen in Acetonitril erhalten.^[83] Selbige Beobachtung wurde von Li-Böhmer bei der Hydrierung von Thiadiazolen **52** gemacht.^[10] Aus diesem Grund wurde die Transferhydrierung von **521** ebenfalls in Dichlormethan bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt. Wie man aus Eintrag 5, Tabelle 6 erkennen kann, erfolgte die Bildung von **631** mit einem leicht höherer *ee* von 75%. Die Ausbeute bei diesem Versuch betrug allerdings aus ungeklärter Ursache lediglich 11%. Da das restliche Material in Form von Edukt zurückgewonnen wurde, musste dabei von einem experimentellen Fehler ausgegangen werden. Eine weitere Absenkung der Reaktionstemperatur auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ führte schließlich zur Bildung von **631** mit einer sehr guten Ausbeute von 89%, allerdings lediglich mit einem erstaunlich niedrigen *ee* von 12%.

Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist, dass die Reaktion bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$

nach einem komplett anderen aber einstufigen Reaktionsmechanismus abläuft, als bei einer Reaktionstemperatur von $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Es ist jedoch auch ein Zusammenhang zwischen der Reaktionstemperatur und der beobachteten Enantioselektivität der Reaktion in der Art und Weise denkbar, dass die Enantioselektivität in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur ein Maximum durchläuft. Dieses Phänomen kann mit dem Isoinversionsprinzip, welches Scharf et al. erstmals im Zusammenhang zu ihren Untersuchungen zum Mechanismus der Paterno-Büchi-Reaktion formulierten, erklärt werden.^[102]

Das Isoinversionsprinzip ist auf alle kinetisch kontrollierten Reaktionen anwendbar, bei denen die Selektivität von zwei oder mehreren „Selektionsebenen“ abhängt^[103] und kann anhand der folgenden Abbildung 13 erläutert werden.^[102]

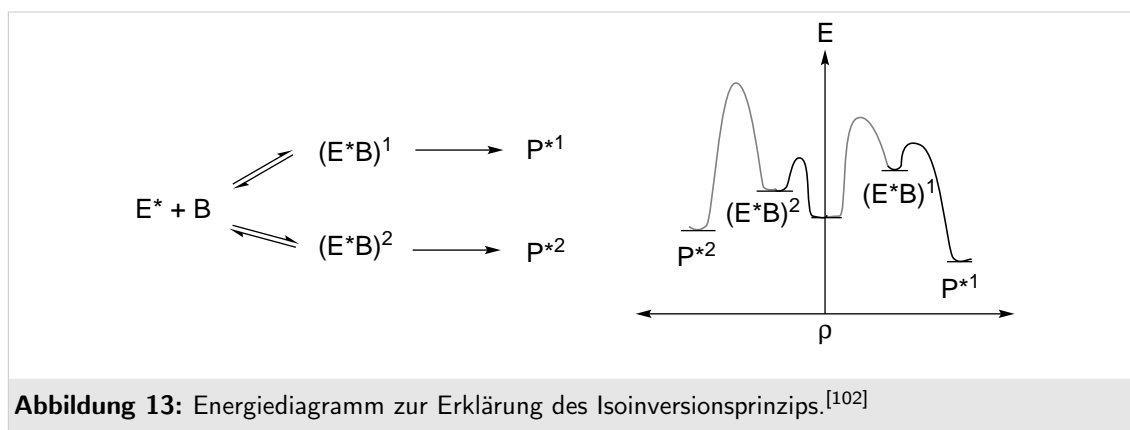


Abbildung 13: Energiediagramm zur Erklärung des Isoinversionsprinzips.^[102]

Auf einer ersten Selektionsebene bilden sich aus dem prochiralen Edukt B sowie einem chiralen Katalysator E^* die beiden Diastereomere $(E^*B)^1$ und $(E^*B)^2$. Auf einer zweiten Ebene erfolgt nun entweder die Bildung der Produkte P^{*1} bzw. P^{*2} oder aber eine Rückreaktion zu den Edukten. Solange die Reaktionstemperatur hoch genug ist, wird das kinetisch gebildete Diastereomer $(E^*B)^2$ in das Produkt P^{*2} überführt und stellt das Hauptprodukt dar. Wird die Temperatur erniedrigt, so erfolgt zunächst eine Anreicherung an P^{*2} , da $(E^*B)^2$ selektiver gebildet wird. Wird die Temperatur jedoch nun soweit abgesenkt, dass die hohe Energiebarriere eine Bildung von P^{*2} aus $(E^*B)^2$ unwahrscheinlich macht, reagiert vornehmlich das im Unterschuss entstehende Diastereomer $(E^*B)^1$ zu dem Produkt P^{*1} ab. Dies hat somit eine Abnahme der Selektivität bei einer Erniedrigung der Reaktionstemperatur zur Folge.

Die Temperatur, bei der die Enantioselektivität maximal ist, wird Isoinversionstemperatur genannt. Da dieses Prinzip unter anderem auch für die Beschreibung etlicher enantioselektiver katalytischer Hydrierungen in homogener Phase verwendet

wird,^[104] in deren Klasse auch die Transferhydrierung von Thiadiazolen einzuordnen ist, könnte anhand dieser Theorie ebenfalls die schlechte Enantioselektivität bei einer Reaktionstemperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ erklärt werden.

Generell kann abschließend festgehalten werden, dass bei der Transferhydrierung von Thiadiazolen der Rhodium-Katalysator **78** verglichen mit dem Ruthenium-Katalysator **62** zwar deutlich reaktiver, jedoch auch unselektiver ist. Dies zeigte sich sowohl bei der im vorherigen Abschnitt betrachteten Transferhydrierung des Aryl,Alkyl-substituierten Thiadiazols **52c** (vgl. Eintrag 6, Tabelle 3 mit Eintrag 1, Schema 23), als auch bei den in diesem Abschnitt gezeigten Experimenten zur Transferhydrierung des Alkyl,Alkyl-substituierten Thiadiazols **52l** (siehe Tabelle 6).

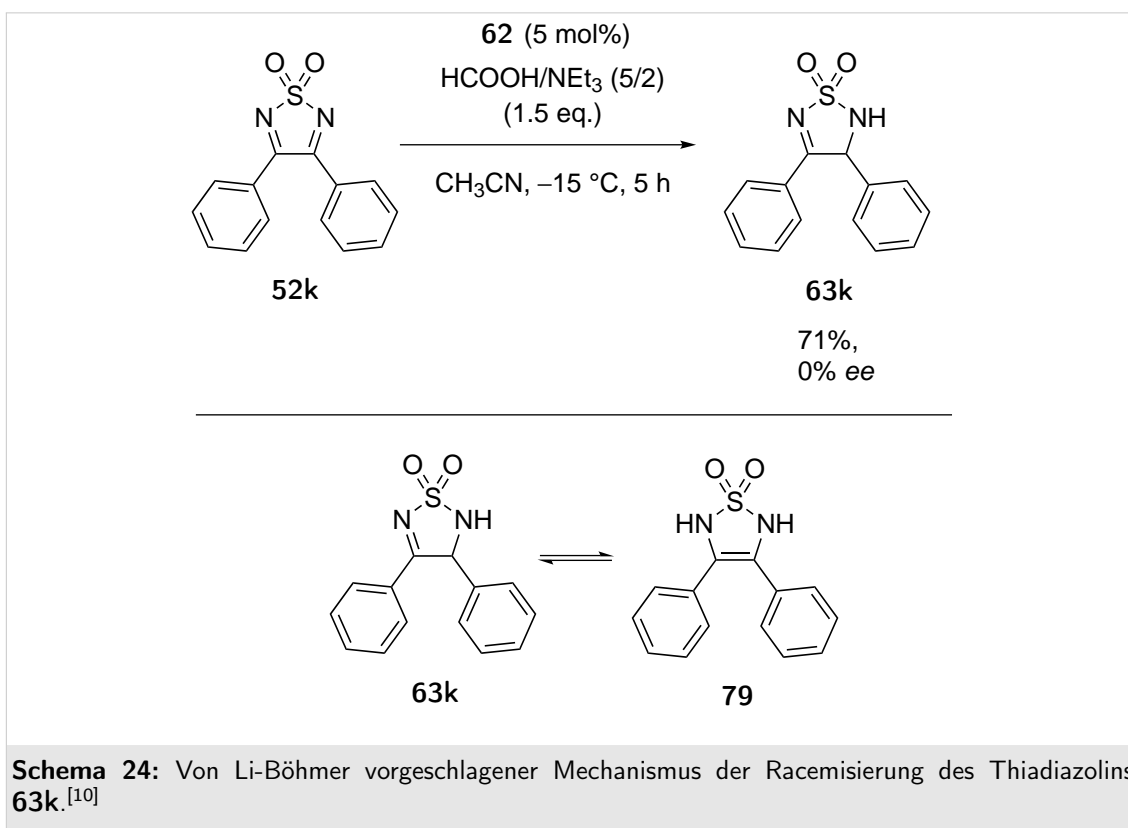
D.1.4. Transferhydrierung Diaryl-substituierter Thiadiazole

Li-Böhmer hat im Rahmen ihrer Untersuchungen zur Transferhydrierung von Thiadiazolen ebenfalls das Diphenyl-substituierte Thiadiazol **52k** als Vertreter Diaryl-substituierter Thiadiazole unter Noyori-Bedingungen mit dem Ruthenium-Katalysator **62** reduziert. Ergebnis dieser Umsetzung war, dass das erhaltene Thiadiazolin **63k** zwar in quantitativer Ausbeute, allerdings racemisch anfiel. Diese Beobachtung der racemischen Bildung von **63k** konnte bei einem im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Versuch bestätigt werden. Die Ausbeute betrug hier jedoch lediglich 71% (Schema 24).

Li-Böhmer schlug als mögliche Erklärung für diese Beobachtung die ebenfalls in Schema 24 gezeigte Isomerisierung des erhaltenen Thiadiazolins **63k** zur Verbindung **79** vor, bei der die beiden Phenyl-Substituenten in Konjugation miteinander stehen.^[10]

Wie in Kapitel D.1.2 erwähnt, wurden die Thiadiazoline **75**, die aus Aryl,Alkyl-substituierten Thiadiazolen durch Hydrierung der Aryl-substituierten C,N-Doppelbindung entstanden, ebenfalls racemisch erhalten. Diese beiden Ergebnisse zusammengekommen legen die Vermutung nahe, dass möglicherweise doch keine Isomerisierung wie in Schema 24 gezeigt für die racemische Bildung der Verbindung **63k** verantwortlich ist, sondern dass generell die Aryl-substituierte Doppelbindung in Thiadiazolen unter Noyori-Transferhydrierungsbedingungen nicht enantioselektiv reduziert werden kann. Hierfür würde ebenfalls sprechen, dass trotz der von Li-Böhmer postulierten hohen Stabilität von **79** diese Verbindung nie nachgewiesen werden konnte.

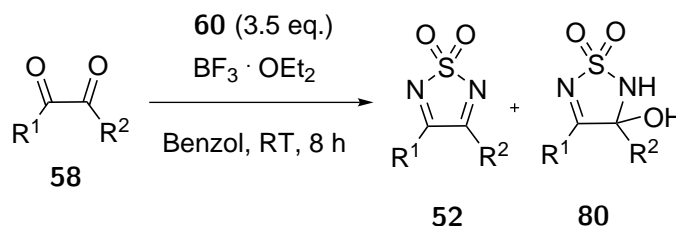
Um diese Vermutung eingehender zu untersuchen, wurden im Rahmen dieser Arbeit



die in Tabelle 7 gezeigten weiteren Diaryl-substituierten Thiadiazole **52m–o** synthetisiert und anschließend reduziert.

Bildung Diaryl-substituierter Thiadiazole Die Synthese der Thiadiazole **52m–o** erfolgte ebenfalls nach der in Kapitel B.2 vorgestellten Synthesevorschrift mit **60**. Interessanterweise wurden dabei nicht nur die gewünschten Thiadiazole **52**, sondern im Fall der Umsetzung der Diketone **58m,o** zusätzlich jeweils ein zweites Reaktionsprodukt erhalten. Eine Analyse dieser bei der Thiadiazolsynthese entstandenen zweiten Spezies ergab, dass es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um das Additionsprodukt von Wasser an eine der beiden C,N-Doppelbindungen der Thiadiazole handelt (Spezies **80**, Tabelle 7). Diese Annahme basiert einerseits auf den erhaltenen NMR-Spektren, die Analogien zu den Spektren der Thiadiazoline **63** aufweisen. Konkret bedeutet dies, dass im ^{13}C NMR-Spektrum die Signale einer C,N-Doppel- sowie einer C,N-Einfachbindung sichtbar sind. Andererseits konnte die Existenz der vorgeschlagenen Verbindung per hochauflösender Massenspektrometrie bestätigt werden.

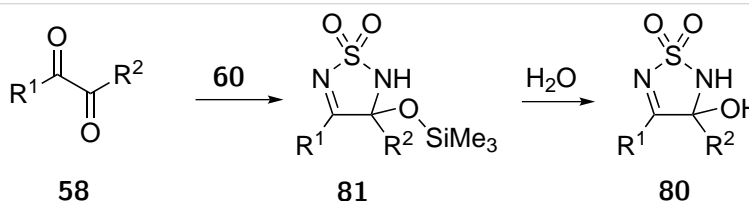
Die Bildung der Spezies **80** kann zwei verschiedene Ursachen haben. Einerseits kann hierfür eine unvollständige Umsetzung des Diketons verantwortlich sein. Das dabei

Tabelle 7: Synthese 3,4-Diaryl-substituierter 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxide

Nr.	Produkt	R ¹	R ²	52 (%) ^a	80 (%) ^a
1	52m	Ph	2-Furyl	41	18
2	52n	2-Furyl	2-Furyl	15	0
3	52o	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	2-Furyl	26	37

^a Ausbeute per ¹H NMR-Experiment aus der isolierten Mischung von **52** und **80** bestimmt.

entstehende 3-(Trimethylsilyl)oxy-thiadiazolin **81** hydrolysiert bei der anschließenden wässrigen Aufarbeitung dann zu der beobachteten Spezies **80** (Schema 25).

**Schema 25:** Mögliche Bildung des Wasseraddukts **80** durch unvollständigen Umsatz des Diketons **58** mit *N,N'*-Bis(trimethylsilyl)sulfamid (**60**).

Andererseits kann ebenfalls eine Addition von Wasser an das Thiadiazol **52** erfolgt sein. Die Bildung von Thiadiazol-Hydraten **80** wurde bereits von Vasini et al. im Rahmen ihrer Untersuchungen zur Hydrolyse des 3,4-Diphenylthiadiazols (**52k**) zu Benzil und Sulfamid postuliert.^[105] Im Gegensatz zu den Additionsprodukten einiger Alkohole sowie von Propanthiol an **52k**^[100, 106–108] konnte das bei der Hydrolyse von **52k** als Zwischenprodukt postulierte Thiadiazol-Hydrat jedoch nicht isoliert werden.

Betrachtet man die Ergebnisse in Tabelle 7 und vergleicht sie mit den anderen in dieser Arbeit angegebenen Ergebnissen zur Thiadiazolsynthese, so liegt die Vermutung nahe, dass eine Isolierung der Thiadiazol-Hydrate **80** lediglich möglich ist, wenn es sich einerseits um Diaryl-substituierte Thiadiazole handelt und andererseits der Elektronenbedarf der Aryl-Substituenten invers zueinander ist, da im Falle der symmetrischen Diaryl-substituierten Thiadiazole **52k,n** keine Wasseraddition

beobachtet wurde.

Prinzipiell kommen mehrere Möglichkeiten in Frage, zu welchem Zeitpunkt während der Synthese die Wasseraddition an die beiden Thiadiazole **52m,o** erfolgt ist. Eine Ursache könnte die wässrige Aufarbeitung der Reaktion gewesen sein. Um dies zu testen, wurde die Synthese von **52m** wiederholt und das Reaktionsgemisch ohne wässrige Aufarbeitung im Vakuum einkonzentriert und der Rückstand anschließend säulenchromatographisch aufgereinigt. Hierbei fielen jedoch das Thiadiazol sowie das Hydrat im exakt gleichen Verhältnis wie nach einer der Säulenchromatographie vorausgegangenen wässrigen Aufarbeitung an.

Anhand eines ^1H NMR-Experimentes konnte ebenfalls ausgeschlossen werden, dass das im NMR-Lösungsmittel (Aceton- d_6) enthaltene Wasser für die Bildung der Thiadiazol-Hydrate verantwortlich ist. Dazu wurde ein Gemisch aus dem Thiadiazol **52m** und dem entsprechenden Wasseraddukt **80m** aus wasserfreiem Benzol umkristallisiert. Dies führte zu einer teilweisen Abtrennung des Thiadiazols. Das reine Thiadiazol wurde dann mit deuteriertem Aceton versetzt und NMR-spektroskopisch untersucht. Dabei konnte keine Bildung des Hydrates **80m** beobachtet werden.

Daraufhin wurden 10 μL Wasser zu der NMR-Probe hinzugegeben und die Probe nach 2.5 sowie 4 Stunden erneut vermessen. Es konnte festgestellt werden, dass das Verhältnis zwischen Thiadiazol und gebildetem Hydrat nach 2.5 Stunden 96:4, nach 4 Stunden 95:5 betrug (Einträge 1 und 2, Tabelle 8). Diese beiden Ergebnisse zusammengefasst kann festgehalten werden, dass die Addition von Wasser an Diaryl-substituierte Thiadiazole einerseits relativ langsam erfolgt und andererseits weder das im NMR-Lösungsmittel enthaltene Wasser noch die wässrige Aufarbeitung der Hauptgrund für das Auftreten des relativ hohen Anteils an Thiadiazol-Hydrat **80** bei der Synthese der beiden Thiadiazole **52m** und **o** ist.

Da die Thiadiazolbildung unter wasserfreien Bedingungen erfolgte, kam als einzige weitere „Wasserquelle“ die säulenchromatographische Aufreinigung in Frage. Um diese Hypothese zu testen, wurde Kieselgel in dieselbe NMR-Probe gegeben, mit der nach 4 Stunden ein Thiadiazol- zu Hydratverhältnis von 95:5 bestimmt worden war. Nach 5 minütigem Stehenlassen der Probe über Kieselgel betrug das Verhältnis bereits 93:7, nach einer Stunde 88:22 (Einträge 3 und 4, Tabelle 8). Nach 64 Stunden lag das Verhältnis der beiden Substanzen bei 45:55 und somit mehrheitlich auf Seiten des Hydrates (Eintrag 5, Tabelle 8). Diese Ergebnisse deuteten darauf hin, dass die Hydratbildung während der säulenchromatographischen Aufreinigung der Thiadiazole erfolgte. Die Tatsache, dass in diesem NMR-Versuch die Menge an

Kieselgel, mit dem das Thiadiazol in Kontakt kam, deutlich geringer als bei einer säulenchromatographischen Aufreinigung ist, bekräftigt diese Theorie.

Tabelle 8: NMR-Versuche zur Wasser-Addition an 3-Furyl-4-phenyl-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (**52m**).

O=S1(=O)N=C(C2=CC=CC=C2)N=C1C3=CC=CC=C3
52m

$\xrightarrow{\text{H}_2\text{O}}$

O=S1(=O)N=C(C2=CC=CC=C2)N=C1C3=CC=CC=C3
80m

Nr.	t (h)	Verhältnis 52m : 80m ^a
1	2.5	96 : 4
2	4	95 : 5
3 ^b	0.1	93 : 7
4 ^b	1	88 : 22
5 ^b	64	45 : 55
6 ^c	2.5	97 : 3

^a Verhältnis mittels ¹H NMR-Experiment bestimmt. ^b Als Edukt wurde das Reaktionsgemisch des unter Nr.2 beschriebenen Versuches verwendet, dem zusätzlich eine Spur Kieselgel zugesetzt wurde. ^c Zugabe von 0.5 M HCl statt H₂O.

Auf Basis dieser Ergebnisse wurde erneut eine Synthese des Thiadiazols **52m** durchgeführt, das erhaltene Rohprodukt diesmal allerdings zur Aufreinigung aus wasserfreiem Toluol umkristallisiert. Durch die Änderung der Aufarbeitung der Reaktion konnte als Produkt ausschließlich das Thiadiazol **52m** erhalten werden. Die Ausbeute dieser Reaktion lag mit 51% etwas unterhalb der 60% (Thiadiazol + Thiadiazol-Hydrat) aus der per Säulenchromatographie aufgereinigten Reaktion (Eintrag 1, Tabelle 7). Bezogen auf die Menge an erhaltenem Thiadiazol bedeutete dies jedoch eine Ausbeutensteigerung.

Ein Grund für die Bildung der Thiadiazol-Hydrate **80** können die sauren Bedingungen während der Aufreinigung an Kieselgel sein. Diese Vermutung wurde ebenfalls mittels eines ¹H NMR-Experimentes überprüft. Dazu wurde zu einer Lösung von **52m** in deuteriertem Aceton diesmal kein Wasser, sondern 10 µL 0.5 M Salzsäure gegeben. Nach 2.5 Stunden betrug in diesem Fall der Anteil an Thiadiazol-Hydrat 97:3 und lag somit im selben Rahmen wie bei der Zugabe von Wassers (Eintrag 6,

Tabelle 8).

Somit scheint die Wasseraddition an Thiadiazole nicht wie zuerst vermutet, Säurekatalysiert zu verlaufen (vgl. Eintrag 1 mit Eintrag 6, Tabelle 8). Diese Beobachtung liefert den experimentellen Beweis für die Vermutung von Vasini et al., die in ihrer Untersuchung zur Hydrolyse von Thiadiazolen ebenfalls postuliert haben, dass die Addition von Wasser an Thiadiazole unabhängig vom herrschenden pH-Wert sei.^[105,108]

Vasini et al. gehen weiterhin davon aus, dass eine Hydrolyse bei niedrigem pH-Wert mit einem elektrophilen Angriff eines Protons am Stickstoff-Atom, bei hohen pH-Werten mit einem nukleophilen Angriff am Imin-Kohlenstoff-Atom beginnt.^[109] Dies würde im Falle der Hydrat-Bildung beim Kontakt mit saurem Kieselgel während der säulenchromatographischen Aufreinigung bedeuten, dass ein elektrophiler Angriff eines Protons am Stickstoff erfolgt. Da der Stickstoff derjenigen Imin-Funktionalität nukleophiler ist, die in Konjugation mit dem elektronenreicheren Aromaten steht, sollte die Wasseraddition an dieser C,N-Doppelbindung erfolgen. Auch diese Hypothese konnte mittels eines HMBC-Experiments bestätigt werden, da im Falle des Phenyl-furyl-thiadiazols (**52m**) die Wasseraddition auf der Seite des elektronenreichen Furyl-Substituenten erfolgte.

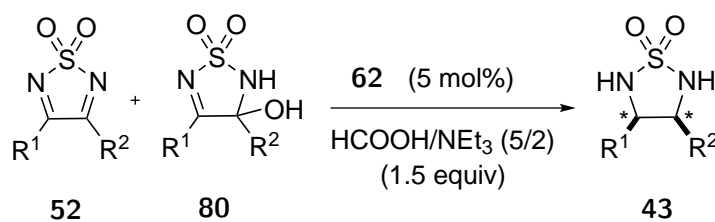
Transferhydrierung 3,4-Diaryl-substituierter Thiadiazole Die Transferhydrierung der Thiadiazole **52m–o** erfolgte in Acetonitril bei 0 °C und mit dem Ruthenium-Katalysator **62**. Da diese Versuche durchgeführt wurden, bevor es gelang, selektiv die Thiadiazole ohne die entsprechenden Thiadiazol-Hydrate **80** zu synthetisieren, und eine vollständige Trennung dieser beiden Substanzen ebenfalls nicht möglich war, wurden die aus der Thiadiazolsynthese erhaltenen Gemische eingesetzt.

Interessanterweise gelang unter diesen Reaktionsbedingungen nicht die gewünschte selektive Reduktion nur einer der beiden C,N-Doppelbindungen zu den entsprechenden Thiadiazolinen **63**, sondern es wurde ebenfalls die zweite C,N-Doppelbindung hydriert, sodass als Reaktionsprodukte die drei Thiadiazolidine **43m–o** erhalten wurden (Tabelle 9). Dies ist insoweit interessant, da im Falle des symmetrischen 3,4-Diphenylthiadiazols (**52k**) zuerst nur eine der beiden C,N-Doppelbindungen unter diesen Reaktionsbedingungen reduziert wurde und ein Abbrechen der Reaktion auf der Stufe des Thiadiazolins **63k** kein Problem darstellte.

Bei der Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse der Thiadiazolidine **43m** und

o stellte sich heraus, dass diese in enantiomerenangereicherter Form erhalten wurden (siehe Tabelle 9). Dies bedeutet, dass eine enantiomerenreine Darstellung 3,4-Diaryl-substituierter Thiadiazolidine generell möglich ist. Das Reduktionsprodukt des Difuryl-substituierten Thiadiazols **52n** konnte aufgrund der geringen Ausbeute nicht isoliert bzw. NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Hier gelang lediglich die Identifizierung des entsprechenden Thiadiazolidins mittels einer HPLC-Trennung.

Tabelle 9: Transferhydrierung 3,4-Diaryl-substituierter 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxide.



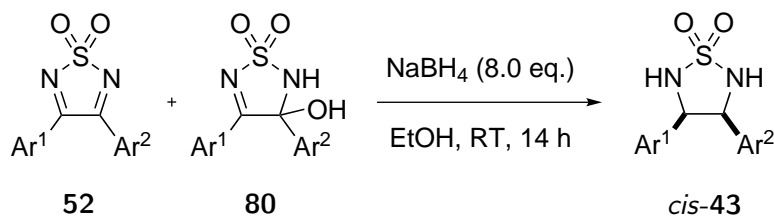
Nr.	Produkt	R ¹	R ²	Ausbeute (%) ^a	ee (%) ^b
1	43m	Ph	2-Furyl	58	29
2	43n	2-Furyl	2-Furyl	Spuren ^c	— ^d
3	43o	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	2-Furyl	42	44

^a Isolierte Ausbeuten. ^b ee per HPLC an chiraler stationärer Phase bestimmt.

^c Isolierung war nicht möglich, Identifizierung erfolgte durch Vergleich mit dem HPLC-Chromatogramm der mittels Reduktion mit NaBH₄ synthetisierten Referenzprobe. ^d *meso*-Verbindung.

Als Ergebnis kann festgehalten werden, dass der Enantiomerenüberschuss bei der Reduktion Diaryl-substituierter Thiadiazole um so größer zu sein scheint, je unterschiedlicher der Elektronenbedarf der Aryl-Substituenten ist. So betrug der ee des Thiadiazolidins **43m** 29% (Eintrag 1, Tabelle 9), der von **43o** bereits 44% (Eintrag 2, Tabelle 9). Im Falle des isolierten 3,4-Difurylthiadiazolidins (**43n**) handelt es sich um eine *meso*-Verbindung.

Eine unerwartete Beobachtung konnte bei der Herstellung der racemischen Referenzproben für die HPLC-Messungen durch Reduktion der Thiadiazole mit NaBH₄ gemacht werden. Hier wurden, trotzdem die Gemische aus Thiadiazolen und deren Hydraten eingesetzt wurden, Ausbeuten von >70% erzielt (Tabelle 10). Somit müssen auch die Thiadiazol-Hydrate in die jeweiligen Thiadiazolidine überführt worden sein.

Tabelle 10: Ergebnisse der Reduktionen der Gemische aus Diaryl-substituierten Thiadiazolen **52** und deren Wasseraddukte **80** mit Natriumborhydrid.

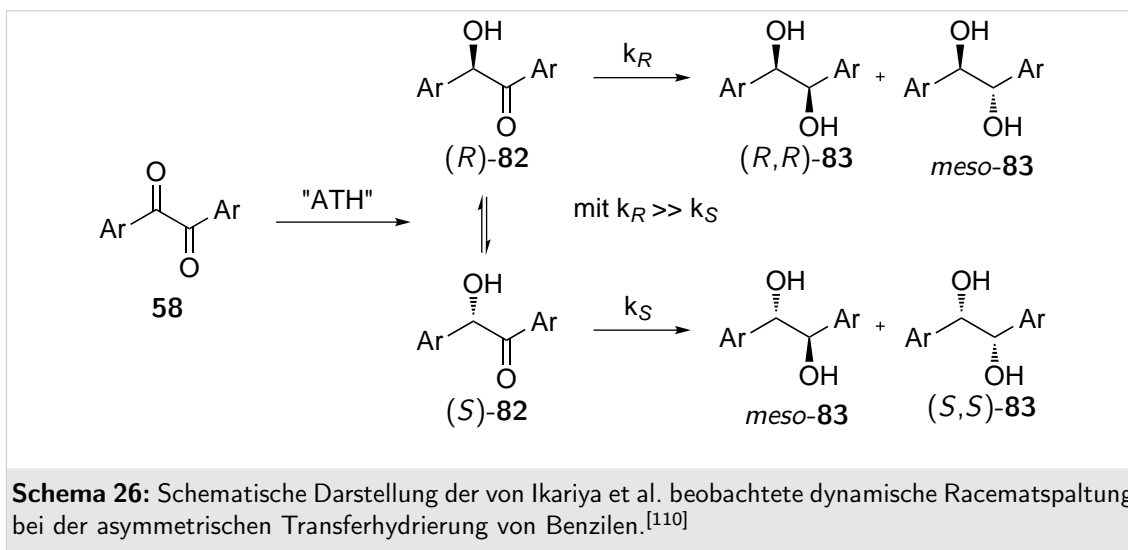
Nr.	Produkt	Ar ¹	Ar ²	Verhältnis 52:80	Ausbeute (%) ^a	dr ^b
1	43m	Ph	2-Furyl	3.3:1	71	>19:1
2	43o	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	2-Furyl	1:1.4	73	>19:1

^a Isolierte Ausbeuten. ^b *dr* per ¹H NMR-Experiment aus den Rohprodukten bestimmt.

Leider kann aufgrund dieser Versuchsergebnisse die zuvor aufgeworfene Frage, ob die Reduktion Aryl-substituierter C,N-Doppelbindungen von Thiadiazolen racemisch erfolgt, nicht beantwortet werden. Die Tatsache, dass bei der Reduktion der unsymmetrisch substituierten Diarylthiadiazole die entsprechenden Thiadiazolidine in enantiomerenangereicherter Form erhalten wurden, kann bedeuten, dass die Reduktion der entsprechenden Thiadiazole unter Katalysatorkontrolle erfolgt. Andererseits beobachteten Ikariya et al. bei der asymmetrischen Transferhydrierung (ATH) von Benzilen eine dynamische Racematspaltung der intermediär entstehenden Benzoinen (Schema 26).^[110] Trifft dies ebenfalls für die Reduktion diaryl-substituierter Thiadiazole zu, könnte trotz einer racemisch verlaufenden Hydrierung der ersten C,N-Doppelbindung zu den Thiadiazolidinen nach deren erneuter Reduktion enantiomerenangereichertes Material erhalten werden.

D.1.5. Selektivität der Transferhydrierung von Thiadiazolen

Allgemeines Mechanistische Untersuchungen zur Transferhydrierung von Ketonen und Aldehyden unter Noyori-Bedingungen mit dem Katalysator **62** legen nahe, dass in dem Reduktionsschritt beide H-Atome, wie bereits zuvor in Schema 21 gezeigt, in einem einzigen konzertierten Schritt von dem Katalysator auf das Substrat übertragen werden. Dies bedeutet, dass das Metallatom des Katalysators nicht direkt an das Edukt koordiniert, sondern sich ein sechsgliedriger Übergangszustand (**B**, Schema 21) ausbildet.



Neuere Arbeiten wie beispielsweise die von Ikariya und Dub favorisieren jedoch einen zweistufigen Mechanismus zur Wasserstoffübertragung, bei dem zuerst enantioselektiv das Hydrid übertragen wird, bevor anschließend eine Übertragung des Protons von dem Lösungsmittel oder dem TsDPEN-Liganden auf das Substrat erfolgt.^[111]

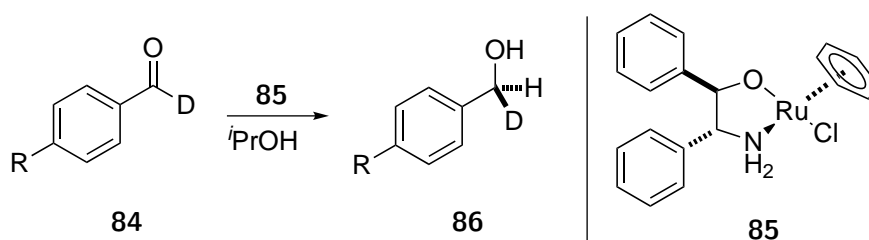
Über den Mechanismus der Transferhydrierung von Iminen herrscht noch deutlich weniger Klarheit. 2006 gelang Bäckvall et al. allerdings ein möglicher Beweis dafür, dass die Transferhydrierung von Iminen, anders als von Noyori et al. vorgeschlagen,^[112] nach einem komplett anderen Reaktionsmechanismus ablaufen muss als die Transferhydrierung von Ketonen. So konnten Bäckvall et al. zeigen, dass die Umsetzung von Iminen im Gegensatz zu Ketonen mit dem zuvor isolierten aktiven Hydrierungs-Katalysator (**72**, Schema 21) keinen Umsatz lieferte. Erst eine Aktivierung der Imine durch Säurezugabe führte zur Produktbildung, sodass Bäckvall et al. bei der Hydrierung von Iminen von einem ionischen Reaktionsmechanismus ausgehen.^[113] Untermuert wird diese These dadurch, dass Imine keinen Umsatz bei Transferhydrierungen mit Isopropanol als Wasserstoffdonor zeigen, sondern hier eine Reaktionsführung mit einem azeotropen Gemisch aus Ameisensäure/Triethylamin als Wasserstoffdonor erforderlich ist.^[83]

Wendet man sich der Selektivität der Noyori-Katalysatoren zu, so ist bis heute keine allgemeine Aussage darüber möglich, welcher Katalysator für welche Substrate am besten geeignet ist. Untersuchungen von Noyori et al. haben ergeben, dass die auftretende Selektivität der Transferhydrierung im Falle von Aryl-substituierten Ketonen nicht nur auf das Vorhandensein der chiralen Information des C₂-symmetrischen Diamin-Liganden zurückzuführen ist, sondern dass ebenfalls die Wechselwirkung von

CH-Gruppen des η^6 -gebundenen Arenliganden mit dem Substrat die Selektivität beeinflussen.^[114] Neuere Arbeiten lassen vermuten, dass diese CH/ π -Wechselwirkung zwischen dem Substrat und dem Katalysator bei Aryl-substituierten Edukten hauptsächlich für die Stereoselektivität der Reaktion verantwortlich ist, der Diamin-Ligand hingegen einen Käfig bildet, der die stabilisierende CH/ π -Wechselwirkung nur für bestimmte Substratorientierungen zulässt.^[115]

Diese beobachtete bifunktionale Wechselwirkung zwischen Substrat und Katalysator konnten Noyori und Yamada bei der Transferhydrierung von Benzaldehyd-Derivaten **84** bestätigen und sogar einen Trend dieser Wechselwirkung feststellen.^[116] Statt einer Variation des η^6 -gebundenen Arenliganden des Katalysators wurde der Aromat im Substrat variiert. Hier konnte beobachtet werden, dass der Enantiomerenüberschuss der gebildeten Transferhydrierungsprodukte **86** umso größer war, je elektro-nreicher der Aromat des Benzaldehyd-Derivates war (Tabelle 11).

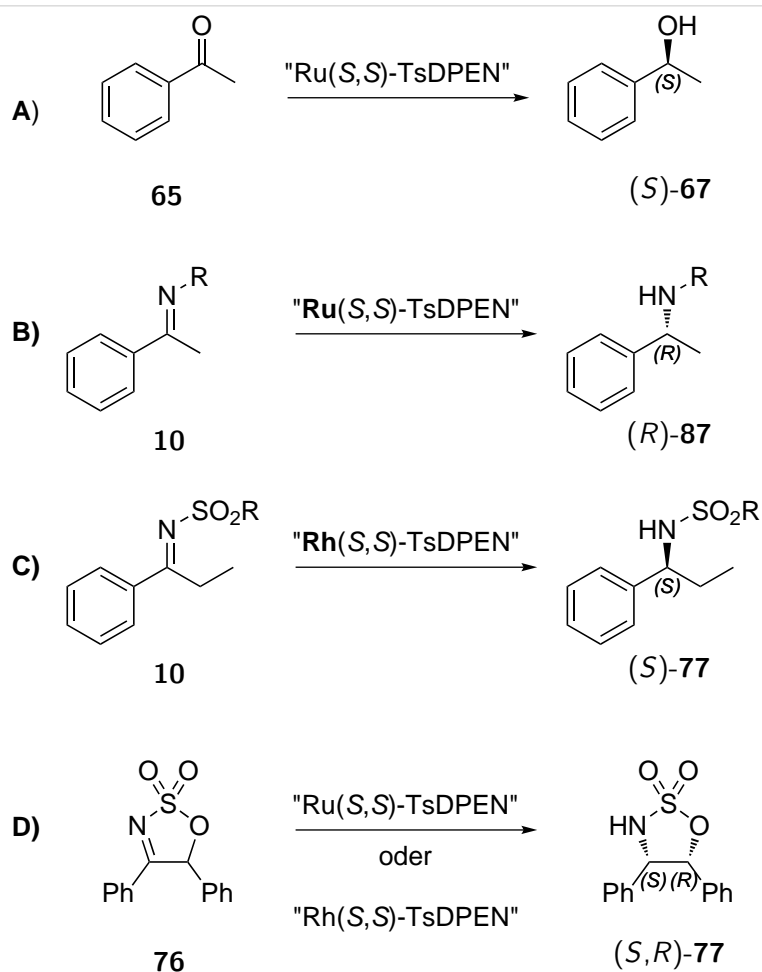
Tabelle 11: Von Noyori et al. festgestellte Abhängigkeit der Enantioselektivität der Transferhydrierung von den aromatischen Substituenten der verschiedenen Benzaldehyd-Derivate.^[116]



Nr.	R	ee
1	OMe	61
2	Me	49
3	H	45
4	Br	37
5	CF ₃	20

Bezüglich der facialen Selektivität haben Noyori et al. herausgefunden, dass bei der Umsetzung aromatischer Ketone mit (*S,S*)-TsDPEN-basierten Ruthenium-Katalysatoren die aus der Reaktion hervorgehenden sekundären Alkohole sowohl bei der Verwendung von Isopropanol^[13] als auch Ameisensäure/Triethylamin^[92] als Wasserstoffdonor (*S*)-konfiguriert sind (Schema 27, **A**).

N-Benzyl- und *N*-Alkyl-Imine hingegen werden unter vergleichbaren Bedingungen in die entsprechenden (*R*)-konfigurierten Amine überführt (Schema 27, **B**).^[83]



Schema 27: Auftretende Selektivität bei der Transferhydrierung von Ketonen und Iminen in Abhängigkeit des Substrates und des verwendeten Katalysators.

Diese Aussage lässt sich jedoch nicht für die Transferhydrierung aller Imine unter Noyori-Bedingungen pauschal angeben. So haben beispielsweise Lee et al. zeigen können, dass die Transferhydrierung acyclischer *N*-Sulfonylketimine mit dem bereits erwähnten Rhodium-Katalysator **78** die resultierenden *N*-Sulfonamide mit der entsprechenden „Keton-Selektivität“ liefert (Schema 27, **C**).^[117]

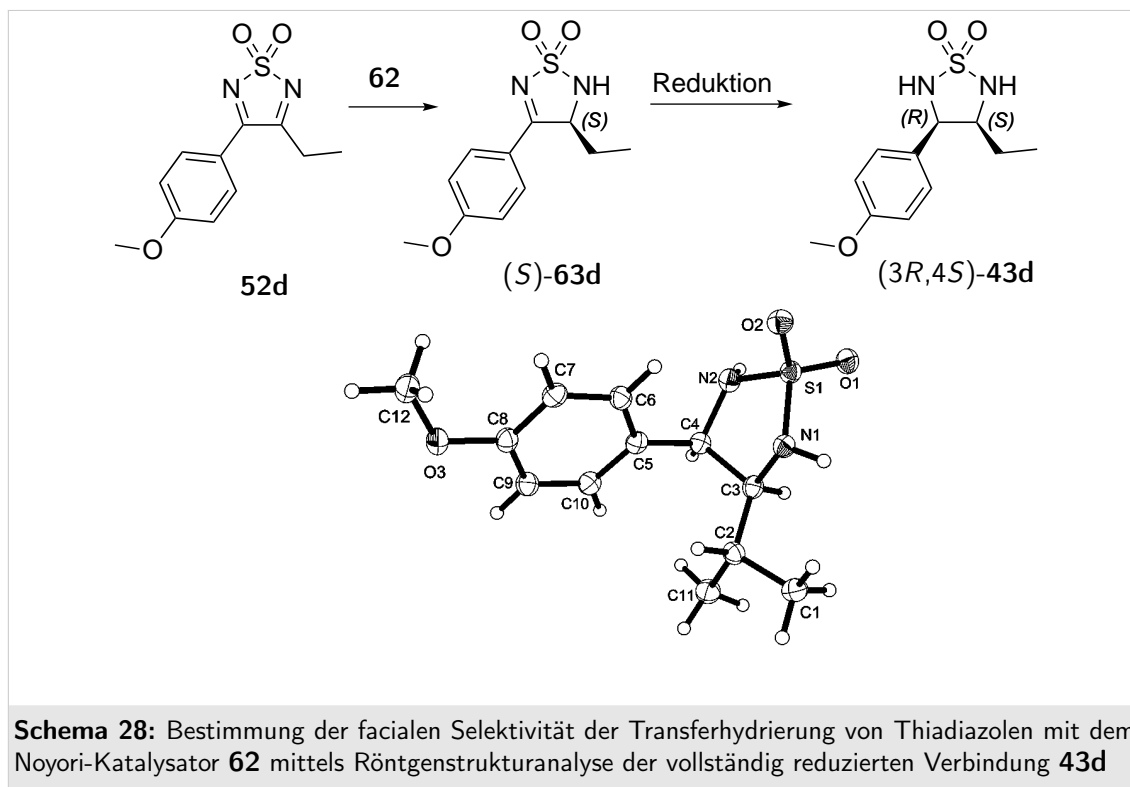
Wie bereits in Kapitel D.1.2, Tabelle 5 beschrieben, sind an den mit den Thiadiazolen eng verwandten cyclischen Sulfimidaten **76** Transferhydrierungen der Imin-Funktion durchgeführt worden. Hier wurde sowohl bei Verwendung des Rhodium-Katalysators^[96–99] als auch des Ruthenium-Katalysators^[97] festgestellt, dass die entsprechenden Produkte in der „Imin-Selektivität“ anfielen (Schema 27, **D**).

Transferhydrierung von Thiadiazolen Analog zu der Transferhydrierung von Iminen unter Noyori-Bedingungen zeigte sich bei der Hydrierung von Thiadiazolen

52 im Rahmen dieser Arbeit, dass diese nur mit einem Ameisensäure/Triethylamin-Gemisch als Wasserstoffdonor gelang. Umsetzungen mit 2-Propanol als Wasserstoffquelle scheiterten.

Bei einer Analyse der Tabellen 2 und 3 fällt auf, dass bei der Transferhydrierung von Thiadiazolen die erzielten Enantiomerenüberschüsse umso größer sind, je elektronenreicher der aromatische Substituent ist. Besonders deutlich wird dies beim Vergleich der Transferhydrierung der Thiadiazole **52c** und **52f**. Somit tritt die von Noyori und Yamada beobachtete Abhängigkeit der Enantioselektivität vom Elektronenbedarf des aromatischen Substituenten ebenfalls bei der Transferhydrierung von Thiadiazolen auf. Dieses Ergebnis, gepaart mit der von Li-Böhmer bereits gezeigten Abhängigkeit der Enantioselektivität von dem η^6 -gebundenen Arenliganden bei der Transferhydrierung von Thiadiazolen,^[10] legt auch bei der Transferhydrierung von 3-Aryl-substituierten Thiadiazolen eine CH/ π -Wechselwirkung zwischen dem Katalysator und dem Substrat nahe.

Im Zuge dieser Arbeiten konnte nach der Transferhydrierung des Thiadiazols **52d** mit dem (*S,S*)-basierten Ruthenium-Katalysator **62** und anschließender Reduktion der zweiten Imin-Funktion von dem Thiadiazolidin **43d** ein Einkristall erhalten werden.



Eine Röntgenstrukturanalyse ergab, dass **63d** nach der Transferhydrierung mit dem Ruthenium-Katalysator in der (*S*)-Konfiguration erhalten wurde (Schema 28). Dies bedeutet, dass die Transferhydrierung der Imin-Funktion von Thiadiazolen **52** mit dem Ruthenium-Katalysator **62** unter Noyori-Bedingungen mit der gleichen facialen Selektivität verläuft, wie die Hydrierung von Ketonen und Aldehyden. Da im Falle der Thiadiazole keine Protonierung der Imin-Funktion möglich ist, die elektronenziehende SO₂-Gruppe diese jedoch ausreichend aktiviert und somit eine Reaktion ermöglicht, entspricht diese Beobachtung den Erwartungen.

D.1.6. Zusammenfassung der Ergebnisse zur Transferhydrierung von 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxiden

Am Ende dieses Abschnitts zur Untersuchung der Transferhydrierung 3,4-substituierter 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxide sollen die im Vorangegangenen erarbeiteten Ergebnisse kurz zusammengefasst und analysiert werden.

Aryl,Alkyl-substituierte Thiadiazole Wie in Kapitel D.1.2 gezeigt, liefert die Transferhydrierung 3-Aryl-4-alkyl-substituierter 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxide sowohl im Hinblick auf die erzielte Enantio- als auch Regioselektivität immer dann schlechte Ergebnisse, wenn diese mit elektronenziehenden Aromaten substituiert sind. Dies liegt, bezogen auf das Problem der Regioselektivität, an der erhöhten Reaktivität von C,N-Doppelbindungen unter Noyori-Bedingungen, wenn Elektronendichte aus diesen abgezogen wird. Als Konsequenz aus dieser Schlussfolgerung würde sich ein Katalysatorscreening anbieten, um einen weniger reaktiven und somit möglicherweise selektiveren Katalysator als den verwendeten Ruthenium-Katalysator **62** zu finden. Als sehr gut hingegen erwies sich die Toleranz der Noyori-Transferhydrierung gegenüber der heteroaromatisch-substituierten 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxide **52g,i** und mit Einschränkungen ebenfalls der Verbindung **52j**.

Alkyl,Alkyl-substituierte Thiadiazole Im Rahmen der Untersuchungen zur Hydrierung von 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxiden konnte ebenfalls gezeigt werden, dass auch 3,4-Dialkyl-substituierte 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxide unter Noyori-Bedingungen hydriert werden können. Hier stellte sich heraus, dass bei einer vergleichbaren Enantioselektivität (72% *ee*) der Rhodium-Katalysator **78** deutlich reaktiver als der Ruthenium-Katalysator **62** ist.

Um abschätzen zu können, ob die Stereoinduktion der Noyori-Katalysatoren, wie von Kacer et al. behauptet, tatsächlich hauptsächlich auf die CH/ π -Wechselwirkung

zwischen dem Substrat und dem Katalysator zurückzuführen ist,^[115] sollte erneut die enantioselektive Transferhydrierung des 3,4-Dimethyl-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxids (**52q**) untersucht werden. Ein erstes Indiz hierfür lieferte die Transferhydrierung des Bis(2-Phenylethyl)-substituierten Thiadiazols **52l**. Hier wurde das Thiadiazolin **63l** mit einem deutlich schlechteren Enantiomerenüberschuss (bis zu 72% *ee*) als die Aryl,Alkyl-substituierten Thiadiazole (bis zu 98% *ee*) erhalten. Nichtsdestotrotz ist hier eine Wechselwirkung zwischen dem Katalysator und den Phenylringen aufgrund der räumlichen Nähe noch nicht unmöglich. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses im Falle der Hydrierung von **63q** würde dabei mittels HPLC am einfachsten gelingen, indem **63q** mit NaBH₄ zu dem 1,2,5-Thiadiazolidin-1,1-dioxid **43q** reduziert und die Aminofunktionen anschließend benzyliert würden, da die eingeführten Benzylgruppen als Chromophore für die Bestimmung des *ee* mittels HPLC dienen könnte.

Die in Abschnitt D.1.3 gezeigten Ergebnisse zur Transferhydrierung des Alkyl,Alkyl-substituierten 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxids **52l** deuten darauf hin, dass der Enantiomerenüberschuss des gebildeten 1,2,5-Thiadiazolin-1,1-dioxids **63l** in Abhängigkeit zur Temperatur ein Maximum durchläuft. Dies wurde anhand des Isoinversionsprinzips erklärt. Diese Vermutung sollte durch weitere Versuche bestätigt werden. Sollte sich im Rahmen dieser Versuchsreihe herausstellen, dass mit dem verwendeten Rhodium-Katalysator **78** keine Enantiomerenüberschüsse erreicht werden können, die deutlich größer als die bisher erzielten 73% sind, wäre auch in diesem Fall ein Katalysator-Screening nötig.

Ebenfalls unbekannt ist, wie die Regioselektivität der Noyori-Transferhydrierung im Falle unsymmetrisch substituierter 3,4-Dialkyl-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxide ist. Sollte sich hier herausstellen, dass keine ausreichende Unterscheidung alleine aufgrund des sterischen Anspruchs der Substituenten in 3- und 4-Position möglich ist, könnte hier möglicherweise eine Differenzierung aufgrund des Elektronenbedarfs der Alkylreste gelingen.

Diaryl-substituierte Thiadiazole In Abschnitt D.1.4 wurde über die Transferhydrierung der Diaryl-substituierten 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxide **52m–o** berichtet. Hier stellte sich heraus, dass im Falle der unsymmetrisch substituierten 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxide beim Kontakt mit Kieselgel eine relativ schnelle Wasseraddition an die C,N-Doppelbindungen erfolgte, in deren direkter Konjugation sich der elektronenreichere Arylrest befindet. Wie genau diese Addition von Wasser durch

das Kieselgel katalysiert wird, ist unklar und bedarf weiterer Untersuchungen. Neben chemischen Gründen kann dies jedoch möglicherweise auch physikalischer Natur sein und beispielsweise an der großen Oberfläche des Kieselgels liegen.

Da es erst in der Schlussphase dieser Arbeit gelang, die in diesem Abschnitt betrachteten Diaryl-substituierten 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxide ohne Verunreinigung durch die jeweiligen Thiadiazol-Hydrate **80** zu synthetisieren, konnten die Experimente zur Transferhydrierung lediglich an den Substratgemischen durchgeführt werden. Dabei gelang es nicht, die Hydrierung auf der Stufe der 1,2,5-Thiadiazolin-1,1-dioxide zu stoppen, sondern es erfolgte eine Weiterreduktion zu den *cis*-konfigurierten 1,2,5-Thiadiazolidin-1,1-dioxiden. Hier konnte im Falle der unsymmetrisch substituierten Verbindungen eine Enantiomerenanreicherung (max. 44% *ee*) festgestellt werden. Die unter diesen Bedingungen bestimmten Enantiomerenüberschüsse sind jedoch aus dem folgenden Grund nicht sehr aussagekräftig:

Bei der racemischen Hydrierung der Gemische aus Thiadiazol und Thiadiazol-Hydrat zu den Thiadiazolidinen mit NaBH₄ wurden Ausbeuten bis 73% erzielt (bezogen auf das eingesetzte Edukt-Gemisch). Dies bedeutet, dass die Wasseraddition wahrscheinlich reversibel ist, da sonst diese hohen Ausbeuten nicht zu erklären sind. Erfolgt bei der Reduktion unter Noyori-Bedingungen erst eine Reduktion der Wasseraddukte, anschließend eine Eliminierung des Wassers und dann die Reduktion der zweiten C,N-Doppelbindung, so ist hier eine geringere Enantioselektivität der Hydrierung aufgrund einer eventuellen Substratkontrolle denkbar.

Wie in Kapitel D.1.4 aufgeführt, erfolgte die Reduktion der ersten C,N-Doppelbindung des symmetrisch substituierten 3,4-Diphenyl-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxids (**52k**) unter Noyori-Bedingungen racemisch. Ein Vergleich zwischen der Transferhydrierung von **52k** sowie dem 3,4-Difuryl-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (**52n**) konnte allerdings aufgrund der erfolgten vollständigen Reduktion von **52n** zu dem *cis*-3,4-Difuryl-1,2,5-thiadiazolidin-1,1-dioxid (**43n**) nicht erfolgen. Dies liegt daran, dass *cis*-**43n** eine *meso*-Verbindung und daher achiral ist. Somit war keine Aussage darüber möglich, ob die Hydrierung der erste Iminfunktion bei der Transferhydrierung von **52n** wie bei der Hydrierung von **52k** ebenfalls racemisch, oder aber doch enantioselektiv erfolgte. Um dies zu klären, ist es zwingend notwendig, die Reduktion auf der Stufe des Thiadiazolins **63n** zu beenden. Dies gelingt möglicherweise durch eine Verlangsamung der Reaktion. Hierfür würde sich eine Reaktionsführung in CH₂Cl₂ bei -78 °C anbieten.

D.2. Diastereoselektive Reduktion von Thiadiazolinen

In dem vorherigen Kapitel D.1 wurde die Transferhydrierung von Thiadiazolen **52** zu enantiomerenreinen Thiadiazolinen **63** vorgestellt, die im Rahmen der in dieser Dissertation behandelten neuartigen Synthesemethode von enantiomerenreinen vicinalen Diamine **2** aus Thiadiazolen **52** den Schlüsselschritt darstellt. In diesem Abschnitt des Hauptteils soll nun die Reduktion der verbliebenen C,N-Doppelbindung von **63** zu den hieraus resultierenden Thiadiazolidinen **43** vorgestellt werden.

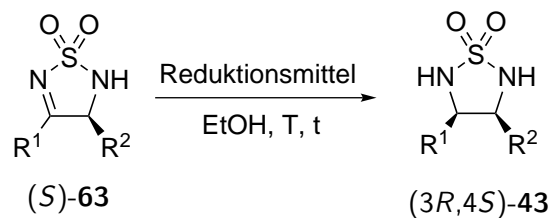
An die Reduktion von **63** sind dabei insbesondere die folgenden zwei Ansprüche zu stellen. Die Wasserstoff-Addition sollte einerseits diastereoselektiv erfolgen, um entweder nur *cis*- oder aber *trans*-konfigurierte Thiadiazolidine **43** zu bekommen. Andererseits sollte die Bildung von **43** racemisierungsfrei erfolgen, um die während der Transferhydrierung eingeführte Stereoinformation zu erhalten.

D.2.1. Vorausgegangene Arbeiten

Basierend auf der bereits in der Einleitung in Kapitel A.2.2 erwähnten Arbeit von Panasare et al., die 3,3,4-trisubstituierte Thiadiazoline mit NaBH_4 zu den entsprechenden Thiadiazolidinen reduzierten (siehe Schema 12),^[65] hat Li-Böhmer die aus der Transferhydrierung von Thiadiazolen hervorgegangenen Thiadiazoline ebenfalls mit verschiedenen H-Nukleophilen (NaBH_4 , LAH, Superhydrid[®], L-Selektrid[®]) umgesetzt. Die Ergebnisse dieser Umsetzungen sind in Tabelle 12 aufgelistet.^[10]

Li-Böhmer stellte dabei fest, dass die Reduktion von **63** lediglich mit NaBH_4 und LAH gelang, während sie bei den Umsetzungen mit L-Selektrid[®] und Superhydrid[®] keinen Umsatz beobachtete. Bezogen auf die erzielte Diastereoselektivität stellte Li-Böhmer fest, dass sowohl bei der Reduktion mit LAH als auch mit NaBH_4 hoch selektiv die *cis*-konfigurierten Thiadiazolidine **43** gebildet wurden. Hierbei verliefen die Umsetzungen mit Natriumborhydrid mit einer geringfügig besseren Diastereoselektivität als die Reduktion mit LAH.

Trotz der guten Ausbeuten und hohen Diastereoselektivitäten dieser Umsetzungen musste Li-Böhmer jedoch feststellen, dass in keinem der betrachteten Fälle die Reduktion racemisierungsfrei verlief. Dabei scheint die Racemisierung mit steigender Reaktionstemperatur zuzunehmen (vgl. Einträge 4 und 5, Tabelle 12).

Tabelle 12: Von Li-Böhmer durchgeführte Reduktionen von Thiadiazolinen **63** mit verschiedenen H-Nukleophilen.^[10]

Nr.	Produkt	R ¹	R ²	ee 63 (%) ^a	Red.-mittel	T (°C)	t (h)	Ausbeute (%) ^b	dr	ee (%) ^a
1 ^{c,d}	43q	Me	Me	–	Superhydrid	–78	2	0	–	–
2 ^{c,d}	43l	Ph	Ph	–	L-Selektrid	–78	3	0	–	–
3	43c	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Et	94%	NaBH ₄	0	2	99	28:1	90%
4	43c	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Et	89%	NaBH ₄	0	2	99	24:1	80%
5	43c	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Et	96%	NaBH ₄	–20	2	99	49:2	93%
6	43c	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Et	85%	NaBH ₄	–20	3	99	32:1	80%
7	43c	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Et	85%	NaBH ₄	–20	16	99	66:1	80%
8	43c	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Et	85%	LAH	–20	24	– ^e	21:1	77%

^a ee per HPLC an chiraler stationärer Phase bestimmt. ^b Isolierte Ausbeuten. ^c Umsetzung mit racemischen Edukt. ^d Reaktion in THF.

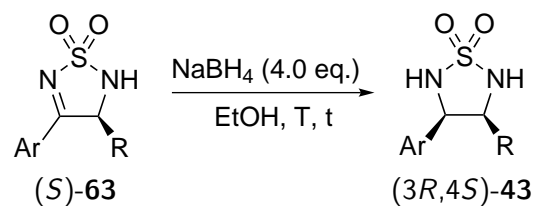
^e Ausbeute nicht berichtet.

Li-Böhmer setzte die nach der Transferhydrierung erhaltenen Thiadiazoline **63** ohne vorherige Aufreinigung in der nachfolgenden Stufe ein. Falls in diesen verwendeten Rohprodukten aufgrund eines unvollständigen Umsatzes bei der Transferhydrierung noch Edukt (Thiadiazol **52**) vorhanden gewesen wäre, wäre dieses zu den racemischen Thiadiazolidinen **43** umgesetzt worden, da Li-Böhmer zeigen konnte, dass Thiadiazole **52** mit NaBH_4 direkt zu den entsprechenden *cis*-konfigurierten Thiadiazolidinen **43** reduziert werden können.^[10] Dies könnte eine Erklärung für die beobachtete Abnahme der Enantiomerenüberschüsse sein. Besonders die in den Einträgen 3 und 4, Tabelle 12 beschriebenen Ergebnisse könnten anhand dieser Hypothese erklärt werden, da bei gleicher Reaktionstemperatur und gleicher Reaktionszeit die Enantiomerenüberschüsse einmal um 4% (Eintrag 3) und einmal um 9% (Eintrag 4) sanken. Um diese Vermutung zu überprüfen wurden einige der in Tabelle 12 gezeigten Experimente mit zuvor aufgereinigten Edukten im Rahmen dieser Arbeit wiederholt.

D.2.2. Kontrollexperimente

Für die im Folgenden beschriebenen Kontrollexperimente wurden die per Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigten Thiadiazoline **63** mit NaBH_4 in Ethanol umgesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 aufgelistet.

Bei der Reduktion verschiedener, zuvor mittels Säulenchromatographie aufgereinigter Thiadiazoline **63** mit NaBH_4 konnten die entsprechenden Thiadiazolidine **43** zwar nicht wie von Li-Böhmer angegeben quantitativ, jedoch in sehr guten Ausbeuten von >90% erhalten werden. Ebenfalls bestätigen ließ sich die hervorragende Diastereoselektivität der NaBH_4 -Reduktion von **43**. Hier konnte lediglich bei der unter Eintrag 6 beschriebenen Reaktion das *trans*-Diastereomer im ^1H NMR-Spektrum nachgewiesen werden. Nicht bestätigt werden konnten hingegen erneut die von Li-Böhmer angegebenen Reaktionszeiten. Dies machte sich besonders bei Umsetzungen bemerkbar, die bei einer Temperatur von $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt worden waren. Hier waren in der Regel deutlich längere Reaktionszeiten nötig (vgl. Einträge 5 und 6 Tabelle 12 mit Eintrag 3 Tabelle 13). Weiterhin konnte festgestellt werden, dass auch bei der Umsetzung von zuvor aufgereinigten Thiadiazolinen ein Abfall des Enantiomerenüberschusses zu beobachten war.

Tabelle 13: Reduktion verschiedener Thiadiazoline **63** mit Natriumborhydrid.

Nr.	Produkt	Ar	R	<i>ee</i> 63 (%) ^a	T (°C)	t (h)	Ausbeute (%) ^b	<i>dr</i> ^c	<i>ee</i> (%) ^a
1	63b	Ph	Et	67	0	5.5	99	>19:1	62
2	63c	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Et	96	0	6	98	>19:1	86
3	63c	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Et	96	-20	16	95	>19:1	90
4 ^d	63d	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>i</i> Pr	96	-20	0.67	39	32:1	91
5	63d	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>i</i> Pr	96	-30	30	96	>19:1	92

^a *ee* per HPLC an chiraler stationärer Phase bestimmt. ^b Isolierte Ausbeuten. ^c *dr* per ¹H NMR-Experiment aus den Rohprodukten bestimmt. ^d Reaktion mit 2 eq. NaBH₄ durchgeführt.

Dies bedeutete, dass die von Li-Böhmer beobachtete partielle Racemisierung bei der Reduktion von **63** nicht, wie zuvor vermutet, auf die Verunreinigung der eingesetzten Edukte durch unumgesetzte Thiadiazol-Reste zurückzuführen war.

Weitere wertvolle Hinweise im Bezug auf die beobachtete partielle Racemisierung konnten aus dem in Eintrag 4, Tabelle 13 beschriebenen Versuch gewonnen werden. Alle betrachteten Reduktionen mit Natriumborhydrid wurden nach der bereits erwähnten Methode von Pansare et al. durchgeführt.^[65] Dies bedeutet im Detail, dass 4.0 eq. NaBH_4 bezogen auf das Edukt eingesetzt wurden. Da dies einem hohen Überschuss an eingesetzten Hydrid-Äquivalenten entspricht, wurde die Reduktion im Sinne einer besseren Ökonomie mit 2.0 eq. Natriumborhydrid durchgeführt. Dies hatte zur Folge, dass kein vollständiger Umsatz erzielt werden konnte und die Ausbeute lediglich 39% betrug. Ein Grund hierfür könnte die Solvolyse von Natriumborhydrid in Ethanol sein. Diese Reaktion wurde von Brown et al. im Hinblick auf ihren Umsatz untersucht. Dabei stellte Brown fest, dass bei einer Temperatur von 60 °C nach 5 Stunden Reaktionszeit bereits 44% der theoretisch möglichen Menge an Wasserstoff freigesetzt wurde.^[118,119] Auch wenn diese Reaktion bei -20 °C deutlich langsamer verlaufen sollte, steht aufgrund dieser Nebenreaktion vermutlich trotzdem eine gewisse Menge an Hydrid-Äquivalenten nicht für die Reduktion zur Verfügung. Weiterhin ist zu bedenken, dass bereits der Austausch eines Hydrid-Restes gegen einen Ethoxid-Rest zur Folge haben könnte, dass die Reduktionskraft des gebildeten Natriummonoethoxyborhydrids nicht mehr ausreicht, um **63** zu reduzieren.

Als Folge dieses unvollständigen Umsatzes konnte jedoch neben dem Produkt **43d** auch das aus dem Reaktionsgemisch isolierte Edukt **63d** erneut auf seinen *ee* hin untersucht werden. Hier wurde festgestellt, dass das durch Reduktion mit NaBH_4 entstandene Thiadiazolidin mit einem Enantiomerenüberschuss von 91% gebildet wurde. Der Enantiomerenüberschuss des noch im Reaktionsgemisch enthaltene Eduktes betrug jedoch lediglich noch 88% (96% beim Reaktionsstart). Dieses Ergebnis bestätigte einerseits die bereits geäußerte Zeitabhängigkeit der Racemisierung und ließ zusätzlich vermuten, dass die auftretende partielle Racemisierung bei der Reduktion von **63** mit NaBH_4 nicht auf den Reaktionsmechanismus zurückzuführen, sondern in den bei der Umsetzung herrschenden Reaktionsbedingungen zu suchen war.

Im Hinblick auf die Anwendung einer neuartigen Synthesemethode sowohl in der Forschung aber auch der Industrie, geht der partielle Verlust der in einem vorherigen Reaktionsschritt eingeführten Stereoinformation mit einer deutliche Abwertung dieser Methode einher. Aus diesem Grund bestand ein Hauptziel dieser Arbeit darin, die Reduktion von **63** zu **43** racemisierungsfrei zu gestalten.

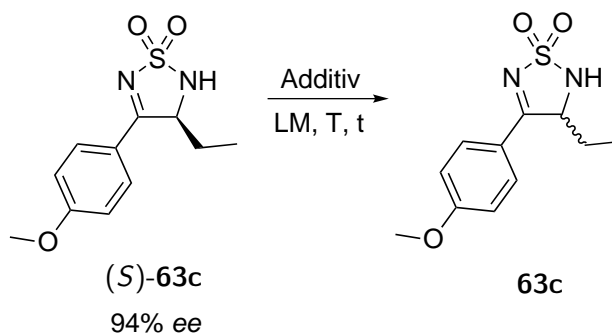
D.2.3. Methodenentwicklung zur diastereoselektiven Reduktion von Thiadiazolinen

Um eine racemisierungsfreie Methode zur diastereoselektiven Reduktion von Thiadiazolinen zu entwickeln, mussten zuerst die Gründe für die auftretende Racemisierung aufgeklärt werden. Die Untersuchungen hierfür sind im folgenden Absatz beschrieben.

Untersuchung zur Racemisierung bei der Reduktion mit Natriumborhydrid

Um zu beweisen, dass die festgestellte Racemisierung tatsächlich auf die während der Reaktion herrschenden Reaktionsbedingungen zurückzuführen war, wurden einige Testreaktionen an 3-Ethyl-4-(4-methoxyphenyl)-thiadiazolin (**63c**) durchgeführt, deren Ergebnisse in Tabelle 14 dargestellt sind.

Tabelle 14: Versuche zur Bestimmung der Ursache der auftretenden partiellen Racemisierung bei der Reduktion von 1,2,5-Thiadiazolin-1,1-dioxiden **63** mit NaBH₄.



Eintrag	Additiv	LM	T (°C)	t (h)	ee (%) ^a
1	–	EtOH	50	23	83%
2	1.2 equiv. DBU	EtOH	25	23	0%
3	–	THF	50	14	92%
4	Puffer pH 7	EtOH	25	16	63%
5	–	HOAc	25	15	94%

^a ee per HPLC an chiraler stationärer Phase bestimmt.

Aus dem Vergleich der Einträge 2 und 3, Tabelle 13 konnte abgeleitet werden, dass die partielle Racemisierung während der Reduktion mit NaBH₄ umso größer ist, je höher die Reaktionstemperatur ist. Deshalb wurde in einem ersten Versuch **63c** ohne Zugabe von Natriumborhydrid bei einer Temperatur von 50 °C in Ethanol für

23 Stunden gerührt. Hierbei konnte bereits eine Abnahme des *ee* von **63c** von 94% auf 83% beobachtet werden (Eintrag 1, Tabelle 14).

Ethanolische NaBH₄-Lösungen reagieren leicht basisch.[†] Um zu überprüfen, ob die Racemisierung von **63** auf die basischen Reaktionsbedingungen zurückzuführen war, wurde in einem zweiten Test **63c** in Ethanol gelöst und anschließend 1.2 eq. DBU zur Eduktlösung gegeben. Hierbei fiel die Wahl auf DBU, da bei dieser nicht-nukleophilen Base keine Addition an die C,N-Doppelbindung zu erwarten war. Das Reaktionsgemisch wurde erneut für 23 Stunden, diesmal jedoch bei Raumtemperatur gerührt, wobei nach Reaktionsende **63c** in racemischer Form isoliert wurde (Eintrag 2, Tabelle 14).

Nachdem in den ersten beiden Versuchen der Einfluss der Temperatur sowie einer Base auf die beobachtete partielle Racemisierung von **63** hin untersucht worden war, wurde in einem dritten Experiment der Einfluss des Lösungsmittels untersucht. Dazu wurde **63c** in dem aprotischen Lösungsmittel THF gelöst und für 14 Stunden bei 50 °C gerührt. Dabei änderte sich der *ee* von anfangs 94% auf 92% (Eintrag 3, Tabelle 14). Auch wenn die Reaktionszeit im Vergleich zu dem in Eintrag 1 beschriebenen Versuch kürzer war, konnte aus diesem Versuch abgeleitet werden, dass zwar auch in THF eine teilweise Racemisierung zu beobachten ist, diese jedoch wesentlich langsamer als in Ethanol verläuft.

In den in den Einträgen 4 und 5, Tabelle 14 beschriebenen Experimenten wurde die Entwicklung des *ee* im neutralen, bzw. sauren Milieu getestet. Dazu wurde in einem ersten Experiment **63c** in einem 1:1 Gemisch aus Ethanol und einem Phosphatpuffer (pH 7) gelöst. Hier zeigte sich jedoch nach dem Rühren bei Raumtemperatur für 16 Stunden eine deutliche Racemisierung (63% *ee*, Eintrag 4, Tabelle 14).

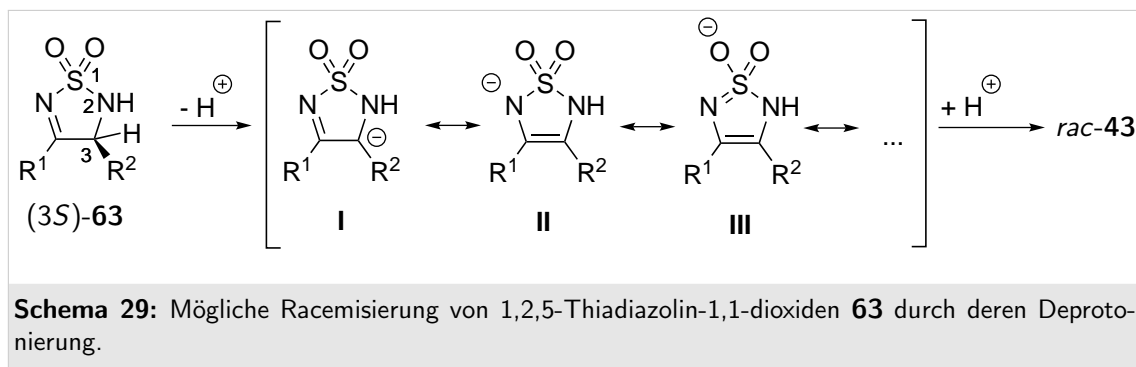
Zur Bestimmung der Racemisierungsneigung im sauren Milieu wurde **63c** in reiner Essigsäure für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierbei konnte, wie in Eintrag 5, Tabelle 14 gezeigt, keinerlei Racemisierung festgestellt werden.

Als Fazit zu den Untersuchungen der Racemisierung von Thiadiazolinen lässt sich festhalten, dass die Racemisierung offensichtlich in aprotischen Lösungsmitteln langsamer verläuft als in protischen. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Racemisierung basenkatalysiert verlaufen muss, da bei Zusatz der Base DBU eine vollständige Racemisierung beobachtet werden konnte. Weiterhin konnte durch Rühren des Thiadiazols in Essigsäure gezeigt werden, dass unter sauren Bedingungen keine

[†]Während der Reduktionen von **63** mit NaBH₄ wurde ein pH-Wert der Reaktionslösung von 8 gemessen.

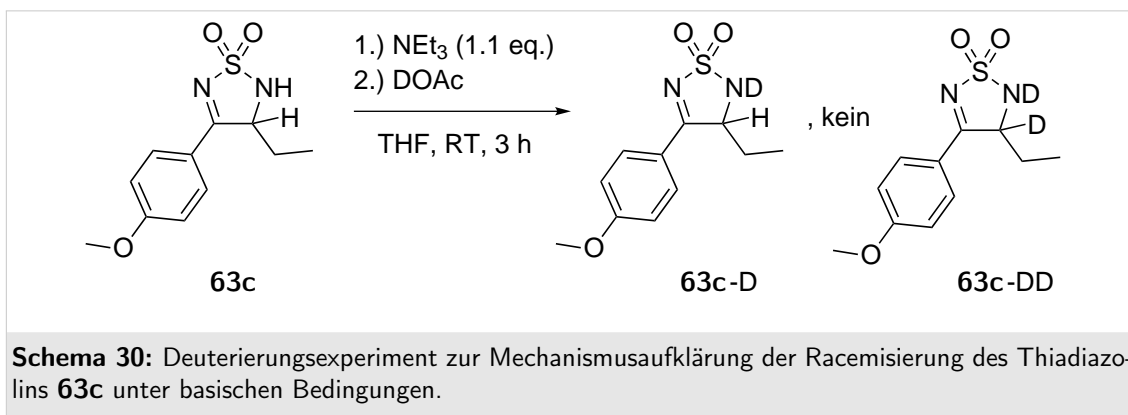
Racemisierung eintritt. Bevor jedoch die auf Grundlage dieser Erkenntnisse erarbeiteten Experimente zur Reduktion von **63** präsentiert werden, soll in einem kurzen Abschnitt auf den möglichen Mechanismus der Racemisierung von enantiomerenreinem **63** eingegangen werden.

Mechanismusvorschlag zur Racemisierung enantiomerenangereicherter Thiadiazoline Aus den Versuchen zur Racemisierung der Thiadiazoline **63** konnte abgeleitet werden, dass diese basenkatalysiert verläuft. Unter Zugabe von Base ist eine Deprotonierung an C-3 von **63** denkbar, was zur Bildung des Carbanions **I**, Schema 29 führen würde. Zwar ist das Proton der Sulfamid-Funktion azider als das Proton an C-3, dennoch ist das aus dieser Deprotonierung entstehende Carbanion durch Mesomerie hervorragend stabilisiert, was zumindest eine anteilige Deprotonierung denkbar macht. Wie aus Schema 29 deutlich wird, würde dies mit einem Verlust der Stereoinformation einhergehen (Anion **II**). Für die in Schema 29 postulierte



These spricht weiterhin, dass ohne Basenzugabe die beobachtete Racemisierung in Ethanol deutlich schneller war als in THF, da Anionen in protischen Lösungsmitteln deutlich besser stabilisiert werden als in aprotischen.

Es wurde versucht, den in Schema 29 vorgeschlagenen Mechanismus der Racemisierung von Thiadiazolinen unter basischen Bedingungen experimentell nachzuweisen. Dazu wurde das Thiadiazolin **63c** mit einem Überschuss an Triethylamin versetzt, für drei Stunden gerührt und anschließend mit deuterierter Essigsäure versetzt, bis die Lösung sauer reagierte. Leider konnte im ^1H NMR-Spektrum nur das deuterierte Thiadiazolin **63c-D** und nicht die zweifach deuterierte Spezies **63c-DD** nachgewiesen werden, die auf eine Deprotonierung des C3-Protons unter basischen Bedingungen hingewiesen hätte (Schema 30).



Versuche zur Reduktion von Thiadiazolinen mit Natriumborhydrid Von der partiellen Racemisierung abgesehen waren die Ergebnisse der Reduktionen von **63** mit NaBH_4 in Bezug auf die erzielten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten exzellent. Aus diesem Grund wurde versucht, die Reaktionsbedingungen so zu verändern, dass die Reduktion mit NaBH_4 racemisierungsfrei verläuft (Tabelle 15).

Tabelle 15: Experimente zur Entwicklung einer racemisierungsfreien Reduktion von Thiadiazolinen **63** mit Natriumborhydriden.

Nr.	ee 63 (%) ^a	Red.Mittel	LM/Additiv	t (h)	dr ^b	ee (%) ^a
1	94	$\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$	HOAc	3	–	–
2	94	$\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$	THF	14	–	–
3	96	NaBH_4	EtOH/pTsOH	0.75	>19:1	93
4	98	NaBH_4	EtOH/pTsOH	4	>19:1	96
5	96	NaBH_4	EtOH/pH 4-Puffer	4	–	–
6	96	NaBH_4	EtOH/pH 6-Puffer	4	–	–
7	96	NaBH_4	EtOH/BHT	14	49:1	58

^a ee per HPLC an chiraler stationärer Phase bestimmt. ^b dr per ^1H NMR-Experiment aus den Rohprodukten bestimmt.

Aus den Untersuchungen zur Racemisierung von Thiadiazolinen war (wie im vorherigen Absatz erläutert) bekannt, dass diese beim Rühren in konzentrierter Essigsäure vollständig unterbleibt. Aus diesem Grund wurde versucht, Reduktionsprotokolle zu entwickeln, die in einem essigsauren Milieu ablaufen.

Reduktionen mit Natriumborhydrid in Essigsäure sind bereits seit den frühen 1960iger Jahren bekannt^[120] und haben sich seitdem zu einer beliebten Methode zur Reduktion der verschiedensten Funktionalitäten, besonders von Iminen und Enaminen entwickelt.^[121] Mechanistisch gesehen reagiert dabei das Natriumborhydrid mit der Essigsäure unter Freisetzung von Wasserstoff zu Natriumtriacetoxyborhydrid, welches als eigentliches Reduktionsmittel fungiert.

Bei dem in Eintrag 1, Tabelle 15 beschriebenen Experiment wurde **63c** in Essigsäure vorgelegt und anschließend 4.0 eq. Natriumborhydrid zugegeben. Nach Beendigung der heftigen Gasentwicklung wurde für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Leider konnte unter diesen Bedingungen kein Umsatz festgestellt werden. Um zu bestätigen, dass die Reduktionskraft von Natriumtriacetoxyborhydrid zur Reduktion von **63c** nicht ausreicht, wurde dieses nach einer Vorschrift von Takata et al. synthetisiert.^[122] Ein Äquivalent des vorgebildeten Natriumtriacetoxyborhydrids wurde dann in dem in Eintrag 2 beschriebenen Experiment zu einer Lösung des Thiadiazolins in THF gegeben. Nach einer Reaktionszeit von 14 Stunden konnte jedoch auch in diesem Fall kein Umsatz festgestellt werden (Eintrag 2, Tabelle 15).

Aus diesen ersten beiden Versuchen lässt sich somit als Zwischenfazit festhalten, dass eine Reduktion von **63** mit Natriumborhydrid in essigsaurem Milieu nicht funktioniert. Dies liegt daran, dass das bei einem Überschuss an Essigsäure entstehende Natriumtriacetoxyborhydrid nicht reaktiv genug zu sein scheint, um **63** zu reduzieren.

In dem in Eintrag 3, Tabelle 15 beschriebenen Versuch wurde **63c** in Ethanol gelöst und anschließend ein saurer Kationenaustauscher auf pTsOH-Basis zugegeben (Dowex®). Zu diesem Reaktionsgemisch wurde eine gesättigte Natriumborhydrid-Lösung in Ethanol über einen Zeitraum von 45 Minuten tropfenweise zugegeben, sodass die Reaktionslösung möglichst zu jedem Zeitpunkt sauer reagierte. Nach Beendigung der Reaktion (45 Minuten, DC-Kontrolle) konnte das Produkt **43c** mit dem gewohnt hohen dr von >19:1 und einem ee von 93% isoliert werden. Dies bedeutete bei einem ee des eingesetzten Eduktes von 96% nur eine minimale Racemisierung, die wahrscheinlich auf eine zu schnelle Zugabe der NaBH₄-Lösung zurückzuführen war. Selbst bei einer noch langsameren Zugabe (90 Minuten) ließ sich eine leichte

Racemisierung von 98% *ee* (Edukt) auf 96% *ee* (Produkt) nicht vermeiden (Eintrag 4, Tabelle 15).

Gerade die Zugabe der NaBH_4 -Lösung und die damit verbundene Gefahr eines kurzfristig entstehenden basischen Reaktionsmilieus stellte sich als großer Schwachpunkt dieser Methode heraus. So gelang es in keinem Fall, die Natriumborhydrid-Lösung so langsam zuzutropfen, dass die Racemisierung vollständig unterblieb. Aus diesem Grund wurde versucht, die Reduktion mit NaBH_4 in einer gepufferten Ethanollösung durchzuführen. Dazu wurde **63c** sowohl in einem 3:1-Gemisch aus Ethanol und einem wässrigen Natriumcitrat/HCl-Puffer (pH 4, Eintrag 5, Tabelle 15), als auch in einem 3:1-Gemisch aus Ethanol und einem Natriumcitrat/NaOH-Puffer (pH 6) gelöst (Eintrag 6, Tabelle 15). In beiden Fällen konnte nach der Zugabe von Natriumborhydrid zwar eine heftige Gasentwicklung, jedoch kein Umsatz festgestellt werden.

Als letzter Versuch im Rahmen der Umsetzungen mit Natriumborhydrid in einem sauren Reaktionsmilieu wurde versucht, durch die Verwendung einer Säure mit sterisch abgeschirmter Säurefunktion einerseits ein saures Milieu zu schaffen, andererseits die Reaktion der Säure mit Natriumborhydrid zu verhindern. Dazu wurde bei dem in Eintrag 7, Tabelle 15 beschriebenen Versuch BHT (**88**, Abbildung 14) zur ethanolischen Reaktionslösung gegeben, bevor das Natriumborhydrid als gesättigte Lösung in Ethanol zugetropft wurde. Der *ee* des Thiadiazolidins **43c** unter diesen

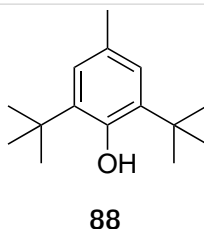
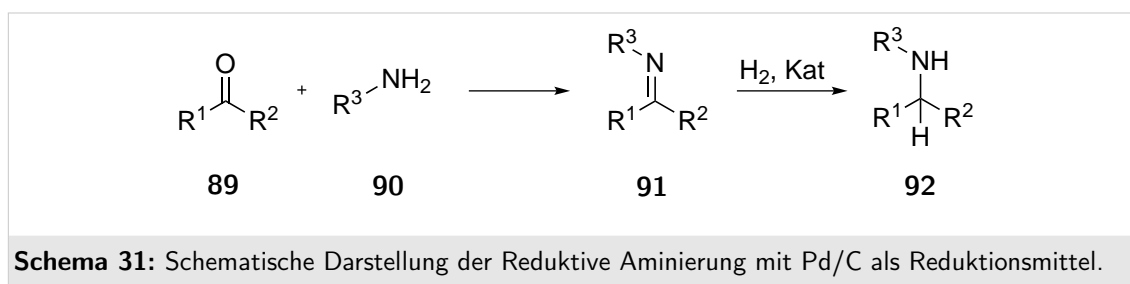


Abbildung 14: 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol (BHT)

Reaktionsbedingungen betrug 58%, was ebenfalls eine deutliche Racemisierung bedeutete.

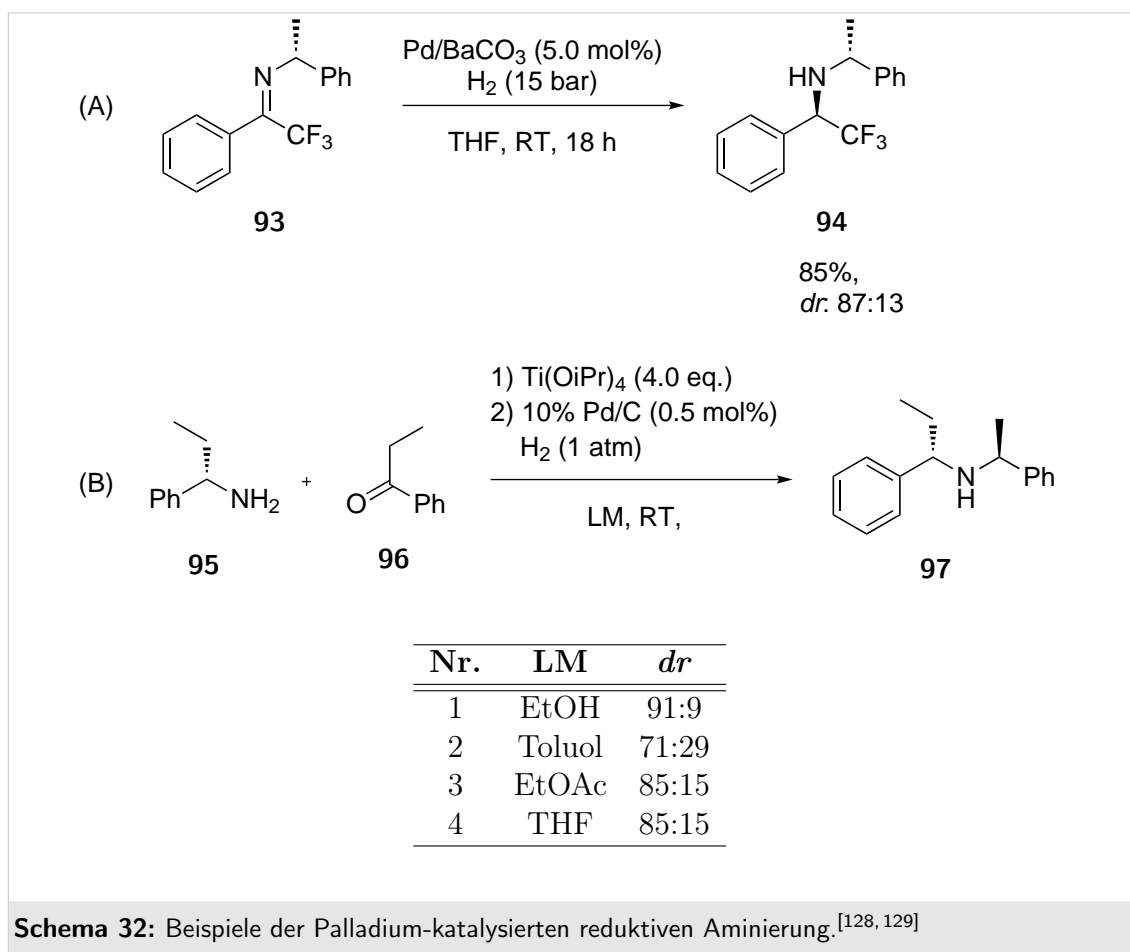
Versuche zur Hydrierung von Thiadiazolinen an Pd/C Wie im vorherigen Absatz gezeigt, konnte die Reduktion mit Natriumborhydrid nicht racemisierungsfrei durchgeführt werden. Dies lag aller Wahrscheinlichkeit nach an dem basischen Charakter des Natriumborhydrids. Aus diesem Grund wurde nach einem neuen Reduktionssystem gesucht.

Industriell erfolgt die Synthese von Aminen oftmals durch reduktive Aminierung, bei der ein Keton oder Aldehyd **89** mit einem Amin **90** zu einem Imin **91** kondensiert wird, welches anschließend zum Produkt-Amin **92** reduziert wird.^[123] Bei der direkten reduktiven Aminierung wird dabei das Imin **91** nicht isoliert, sondern durch ein in der Reaktionslösung befindliches Reduktionsmittel direkt zum gewünschten Amin umgesetzt. Hierbei stellt die heterogene katalytische Hydrierung aufgrund ihrer Wirtschaftlichkeit und praktikablen Durchführung die für die Industrie kostengünstigste Variante dar (Schema 31).^[124, 125]

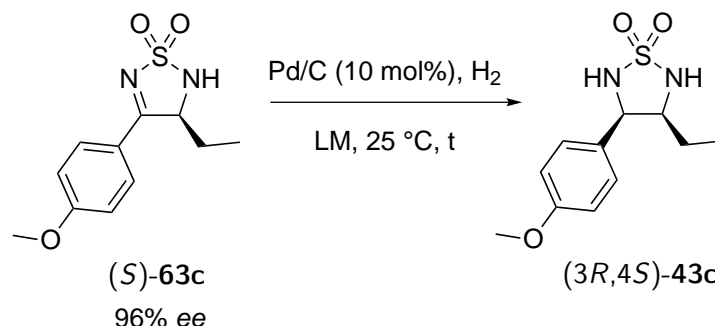


Besondere Bedeutung bei der direkten reduktiven Aminierung kommt der Wahl des Katalysators für die Hydrierung der Imine zu. Als problematisch bei den direkten reduktiven Aminierungen stellen sich oftmals Substrate heraus, die über C,C-Doppelbindungen, bzw. anderer funktionelle Gruppen wie Nitro-Gruppen verfügen, die ebenfalls durch den eingesetzten Katalysator hydriert/reduziert werden können. Weiterhin darf keine Vergiftung des Katalysators erfolgen. Oftmals führen sogar, neben bekannten Katalysatorgiften wie schwefelhaltigen Verbindungen, die gebildeten Amine (Produkte) selber zu einer Inhibierung des Katalysators. Diese Produkt-Inhibierung des Katalysators durch das gebildete Amin lässt sich jedoch oftmals durch die Zugabe von Säuren verhindern.^[126, 127] Gerade diese Tatsache ist für die Hydrierung der Iminfunktion in Thiadiazolinen interessant, da sie gegebenenfalls eine Reaktionsführung im sauren Milieu eröffnet.

Prakash und Török stellten bei der Hydrierung des Imins **93** fest, dass eine Inhibierung von Platin-basierten Katalysatoren sowie von Raney-Nickel erfolgte. Aus diesem Grund führten die Autoren die Hydrierung des Imins **93** Palladium-katalysiert durch ((A), Schema 32).^[128] Einen analogen Ansatz wählten Alexakis et al., die für die Hydrierung Palladium auf Kohle als heterogenen Katalysator wählten. Dabei konnte die Arbeitsgruppe ein Abhängigkeit der Diastereoselektivität der Umsetzungen zum gewählten Lösungsmittel feststellen. Die erhaltenen Diastereomerenüberschüsse waren umso größer, je polarer das verwendete Lösungsmittel war ((B), Schema 32).^[129]



Auf Grundlage dieser Literaturbeispiele wurde die im Folgenden beschriebene Versuchsreihe der katalytischen Hydrierung von **63c** an Palladium (10%) auf Kohle mit 10 mol% Katalysator durchgeführt. Um zu testen, ob auch bei der Hydrierung von **63c** eine Abhängigkeit zwischen der Diastereoselektivität und der Polarität des Lösungsmittels besteht, wurde in einem ersten Versuch Dichlormethan als Lösungsmittel gewählt. Hier konnte jedoch bei einer Reaktionsführung unter Atmosphärendruck kein Umsatz festgestellt werden (Eintrag 1, Tabelle 16). Aus diesem Grund wurde ein Lösungsmittelwechsel auf Ethanol durchgeführt, woraufhin nach zwei Stunden ein vollständiger Umsatz festgestellt wurde. Der *dr* von **63c** betrug bei dieser Umsetzung 19:1 und war somit nur geringfügig schlechter als bei den Reduktionen mit NaBH₄; der *ee* betrug jedoch lediglich 50%. Dieser Versuch zeigte einerseits, dass eine heterogene Hydrierung von Thiadiazolinen mit einer guten Diastereoselektivität möglich ist, andererseits tritt jedoch auch hier eine partielle Racemisierung auf. Aufgrund der beobachteten partiellen Racemisierung wurde bei dem in Eintrag 3, Tabelle 16 beschriebenen Experiment die Reaktion in einem 10:1 Gemisch aus Ethanol und Essigsäure durchgeführt. Unter analogen Reaktionsbedingungen konnte auch

Tabelle 16: Ergebnisse der heterogenen Hydrierung des 4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazolin-1,1-dioxids (**63c**) an Pd/C.

Nr.	LM	t (h)	Ausbeute (%) ^a	<i>dr</i> ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1 ^d	CH ₂ Cl ₂	2	0	–	–
2 ^d	EtOH	2	98	19:1	50
3 ^d	EtOH/HOAc	8	98	17:1	89
4 ^d	HOAc	24	20	>19:1	92
5 ^e	HOAc	16	0	–	–

^a Isolierte Ausbeuten. ^b *dr* per ¹H NMR-Experiment aus den Rohprodukten bestimmt. ^c *ee* per HPLC an chiraler stationärer Phase bestimmt.

^d Wasserstoffdruck: 1 atm. ^e Wasserstoffdruck: 60 bar.

in diesem Versuch ein Umsatz von 100% erreicht werden. Hierfür war allerdings eine deutlich längere Reaktionszeit von acht Stunden nötig. Das erhaltene Thiadiazolidin **43c** fiel dabei in einem vergleichbaren Diastereomerenverhältnis von 17:1 an. Die partielle Racemisierung hingegen konnte auch bei diesem Experiment nicht verhindert werden, fiel jedoch mit einem *ee* des Produktes von 89% deutlich geringer aus.

Da eine signifikante Verringerung der Racemisierung durch die Zugabe von Essigsäure bei der Hydrierung von **63c** erreicht werden konnte (Eintrag 3), wurde in dem in Eintrag 4 beschriebenen Versuch die Hydrierung in reiner Essigsäure durchgeführt. Hier bestätigte sich der Trend bezüglich der Reaktionszeiten, der sich bereits beim Vergleich der in Eintrag 2 und 3 (Tabelle 16) beschriebenen Versuche andeutete. So konnte bei der Hydrierung in reiner Essigsäure nach 24 Stunden **43c** lediglich in einer Ausbeute von 20% (restliches Material als Edukt zurückgewonnen), jedoch mit einem *dr* von >19:1 isoliert werden. Der *ee* betrug 92%, was nur eine geringe Racemisierung unter diesen Reaktionsbedingungen bedeutete (Eintrag 4, Tabelle 16). Aufgrund des sehr langsamen Umsatzes in reiner Essigsäure wurde eine weitere Hydrierung bei einem Wasserstoffdruck von 60 bar durchgeführt. Interessanterweise

konnte hierbei jedoch nach 16 Stunden keinerlei Umsatz beobachtet werden (Eintrag 5, Tabelle 16).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es gelungen ist, **43c** durch heterogene Hydrierung des entsprechenden Thiadiazolins an Pd/C zu erhalten, wobei der *dr* der erhaltenen Produkte nur geringfügig geringer war als der bei den Reduktionen mit Natriumborhydrid.

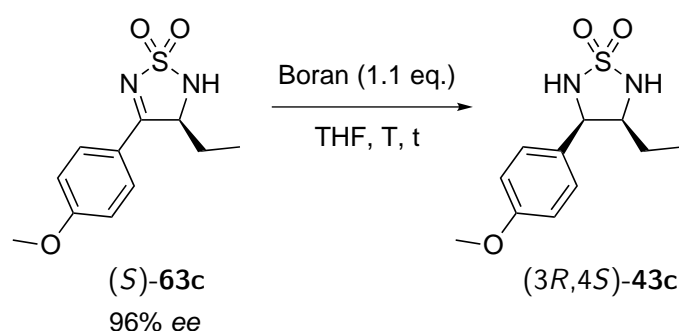
Auch bei den Hydrierungen an Pd/C konnte die bereits bei der NaBH₄-Reduktion beobachtete Abhängigkeit der auftretenden partiellen Racemisierung vom pH-Wert der Reaktionslösung festgestellt werden (vgl. Eintrag 2 mit Einträgen 3 und 4, Tabelle 16). Da jedoch selbst in reiner Essigsäure eine, wenn auch geringe partielle Racemisierung beobachtet wurde, sind keine weiteren Versuche zur heterogenen Hydrierung von Thiadiazolinen unternommen worden. Neben der Racemisierung war die starke Inhibierung der Reaktion, mutmaßlich hervorgerufen durch das Lösungsmittel Essigsäure, ein weiterer Grund hierfür. Diese Beobachtung war verwunderlich, da, wie bereits erwähnt, die Zugabe von Essigsäure in der Regel eine Inhibierung des Katalysators bei der heterogenen Transferhydrierung verhindern sollte.^[126]

Versuche zur Reduktion von Thiadiazolinen mit Boranen Eine weitere Klasse bekannter Reduktionsmittel in der organischen Chemie sind die Borane. Allgemeine Bekanntheit erlangten sie durch die von Brown entwickelte Hydroborierung.^[130] Neben dieser Funktionalisierung von Alkenen lassen sich mit Boranen ebenfalls eine Vielzahl funktioneller Gruppen, wie zum Beispiel Carbonyle, Amide, Nitrile, und auch Imine reduzieren. Im Unterschied zu Borhydriden sind Borane jedoch neutrale, elektrophile Reduktionsmittel. Dies liegt daran, dass Borane Elektronenmangelverbindungen sind und somit Lewis-Säure-Charakter besitzen.^[131] Ob die Reduktionen von **63** mit Boran aufgrund dieser Lewis-Azidität racemisierungsfrei möglich wäre, wurde in den im Folgenden beschriebenen Versuchen erneut an dem Thiadiazolin **63c** überprüft.

Da BH₃ gasförmig und somit neben seiner hohen Toxizität ebenfalls schlecht handhabbar und dosierbar ist, werden Borane oftmals als Komplexe mit Ethern, Aminen oder Sulfiden eingesetzt. Die Stärke der komplexierenden Lewis-Base bestimmt dabei die Reaktivität und somit auch die Selektivität des Boran-Komplexes. Der Boran-THF-Komplex stellt dabei einen der bekanntesten und am meisten verwendeten Boran-Komplexe dar.^[132] Da THF eine schwache Lewis-Base ist, ist die Reaktivität dieses Boran-Komplexes entsprechend groß; andererseits erhöht dies die Elektrophilie des Reagenzes.^[133]

In einem ersten Versuch wurde **63c** mit 1.1 eq. $\text{BH}_3\text{-THF}$ bei Raumtemperatur in THF umgesetzt (Eintrag 1, Tabelle 17). Die große Reaktivität des $\text{BH}_3\text{-THF}$ -Komplexes zeigte sich daran, dass bereits nach 5 Minuten das Edukt vollständig umgesetzt worden war. Entsprechend niedrig war jedoch die Diastereoselektivität dieser Reduktion, da **43c** lediglich mit einem *dr* von 5:1 gebildet wurde. Die partielle Racemisierung hingegen unterblieb fast vollständig, sodass **43c** mit 94% *ee* anfiel (Edukt: 96% *ee*).

Tabelle 17: Ergebnisse der Reduktion von 4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)thiadiazolin (**63c**) mit verschiedenen Boran-Komplexen.



Nr.	Boran	T (°C)	t (h)	Ausbeute (%) ^a	<i>dr</i> ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	$\text{BH}_3\text{-THF}$	25	0.08	96	5:1	94
2	$\text{BH}_3\text{-THF}$	-78	5	0	—	—
3 ^d	$\text{BH}_3\text{-THF}$	-20	5	88 ^e	1.3:1	—
4 ^d	$\text{BH}_3\text{-THF}$	25	0.08	77 ^e	1.4:1	—
5	9-BBN	25	24	0	—	—
6	HBCat	0	3	0	—	—
7	HBCat	25	72	0	—	—
8	$\text{BH}_3\text{-NHMe}_2$	25	20	0	—	—
9 ^d	$\text{BH}_3\text{-SMe}_2$	25	4	94	4:1	—

^a Isolierte Ausbeuten. ^b *dr* per ^1H NMR-Experiment aus den Rohprodukten bestimmt.

^c *ee* per HPLC an chiraler stationärer Phase bestimmt. ^d Reaktion mit racemischen Edukt. ^e Ausbeute per ^1H NMR-Experiment aus dem Rohprodukt bestimmt. ^f Reaktion

mit selbst synthetisiertem BTMS. ^g Reaktion mit 5.0 Äquivalenten Boran.

Neben dem mutmaßlichen Wechsel des Reduktionsmittels liegt die nur minimal auftretende Racemisierung sicherlich an der kurzen Reaktionszeit von fünf Minuten. Nach dem in Eintrag 3, Tabelle 14 beschriebenen Versuch war der Lösungsmittelwechsel von EtOH hin zu THF sicherlich ebenfalls hierfür verantwortlich.

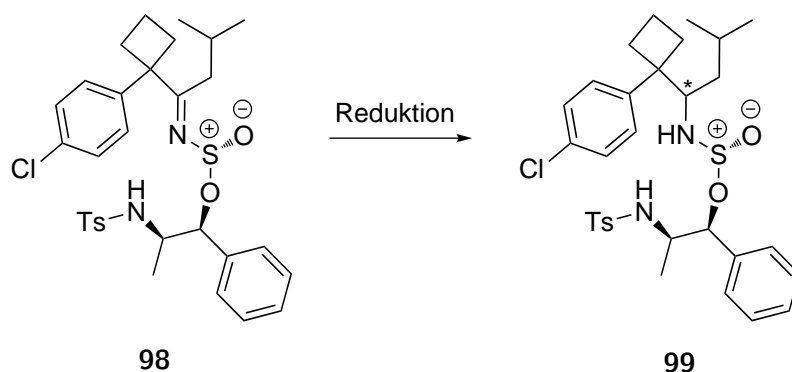
Um die Diastereoselektivität der Reduktion mit dem $\text{BH}_3\text{-THF}$ -Komplex zu verbessern, wurde eine zweite Reaktion bei -78 °C statt bei Raumtemperatur durchgeführt.

Hier konnte jedoch auch nach einer Reaktionszeit von fünf Stunden kein Umsatz festgestellt werden (Eintrag 2, Tabelle 17), sodass eine dritte Umsetzung, diesmal bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gemacht wurde. Auch diese Reaktion wurde nach fünf Stunden abgebrochen, wobei die mittels ^1H NMR-Spektroskopie aus dem nach der wässrigen Aufarbeitung erhaltenem Rohprodukt bestimmte Ausbeute 88% betrug (Eintrag 3, Tabelle 17). Interessanterweise betrug der *dr* von **63c** unter diesen Bedingungen lediglich 1.3:1, sodass eine Verringerung der Reaktionstemperatur offensichtlich nicht eine bessere Diastereoselektivität der Reduktion zur Folge hatte.

Da beim Vergleich der bisher durchgeführten Reduktionen mit dem $\text{BH}_3\text{-THF}$ -Komplex der Eindruck entstand, dass eine kurze Reaktionszeit im Blick auf die Diastereoselektivität der Reduktion erstrebenswert war, wurde bei dem in Eintrag 4 beschriebenen Experiment der $\text{BH}_3\text{-THF}$ -Komplex in THF vorgelegt und eine Lösung des Eduktes in THF zu der Boranlösung langsam zugetropft. Nach ca. 4-minütiger Zugabe wurde die Reaktion abgebrochen. Per ^1H NMR-Experiment konnte ein Edukt zu Produkt-Verhältnis von 1:3.3 bestimmt werden, was einem Umsatz von 77% entsprach. Der *dr* von **63c** betrug allerdings lediglich 1.4:1 (Eintrag 4, Tabelle 17).

Eine unterschiedliche Selektivität von Borhydriden und Boranen konnte ebenfalls von Senanayake et al. bei der Reduktion des Sulfinats **98** beobachtet werden (Tabelle 18).^[134] Während bei einer Reduktion mit NaBH_4 bevorzugt das (*R*)-

Tabelle 18: Reduktion des Sulfinat-Ketimins **98** mit verschiedenen Reduktionsmitteln.^[134]



Nr.	Red.-mittel	(<i>R</i>)/(<i>S</i>)
1	NaBH_4	80:20
2	$\text{BH}_3\text{-THF}$	32:68
3	9-BBN	84:16

konfigurierte Stereozentrum gebildet wurde, erfolgte bei der Reduktion mit dem BH_3 -THF-Komplex eine, wenn auch mit geringerer Selektivität, bevorzugte Bildung des (*S*)-Stereozentrums (vgl. Einträge 1 und 2, Tabelle 18). Erst die Verwendung des sterisch anspruchsvolleren 9-BBN ermöglichte die bevorzugte Bildung des (*R*)-Stereozentrums mit Boran-Derivaten (Eintrag 3).

Um zu überprüfen, ob bei der Reduktion von Thiadiazolinen mit einem sterisch anspruchsvollem Boran eine bessere Diastereoselektivität als bei der Reaktion mit dem BH_3 -THF-Komplex erzielt werden könnte, wurde **63c** ebenfalls mit 9-BBN umgesetzt. Hier konnte allerdings kein Umsatz beobachtet werden (Eintrag 5, Tabelle 17). Catecholboran (HBCat) ist ein schwächeres Reduktionsmittel als der BH_3 -THF-Komplex. Dies liegt daran, dass die beiden Alkoxygruppen den Elektronenmangel am Bor deutlich verringern.^[135] Leider konnte auch bei der Verwendung dieses Reagenzes sowohl bei einer Reaktionstemperatur von 0°C als auch bei 25°C kein Umsatz festgestellt werden (Einträge 6 und 7, Tabelle 17).

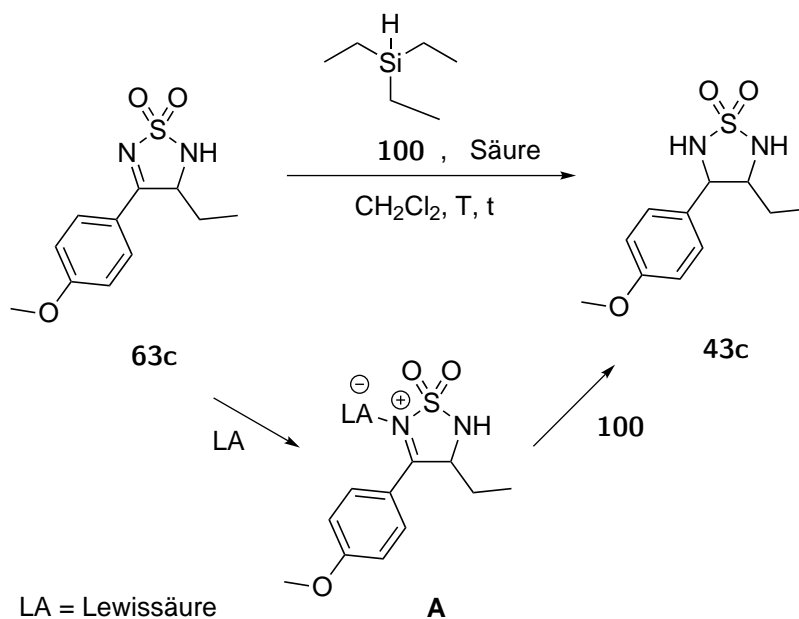
In ihrem Review über Amin-Boran-Komplexe als Reduktionsmittel berichten Hutchins et al., dass diese in ihrer Reaktivität ähnlich der Borhydride sind.^[136] Aus diesem Grund wurde **63c** mit dem BH_3 -NHMe₂-Komplex umgesetzt. Auch mit diesem Boran konnte allerdings kein Umsatz festgestellt werden (Eintrag 8, Tabelle 17).

Als letztes Reduktionsmittel auf Boran-Basis wurde der Boran-Dimethylsulfid-Komplex (DMS) getestet. Hier konnte ein vollständiger Umsatz durch die Zugabe von 1.1 eq. des Reduktionsmittels erreicht werden, wobei **43c** mit einem *dr* von 4:1 gebildet wurde (Eintrag 9, Tabelle 17).

Zusammengefasst konnte gezeigt werden, dass die Reduktion von **63c** sowohl mit dem BH_3 -THF- als auch dem BH_3 -DMS-Komplex gelang. Hierbei konnte bei der Reduktion mit dem BH_3 -THF-Komplex die Racemisierung nahezu unterdrückt werden. Dies ist vermutlich einerseits auf die extrem kurze Reaktionszeit von unter fünf Minuten, andererseits jedoch eventuell auch auf den Lewis-sauren Charakter dieses Reduktionsmittels zurückzuführen. Mit Bezug auf die Diastereoselektivität der Umsetzungen mit den beiden genannten Boranen musste jedoch festgestellt werden, dass diese in beiden Fällen (BH_3 -THF: 5:1, BH_3 -DMS: 4:1) äußerst schlecht war. Aufgrund dieser schlechten Diastereoselektivität haben sich Borane für die Reduktion von Thiadiazolinen als unbrauchbar herausgestellt.

Reduktionsversuche mit Triethylsilan Ein weiteres gängiges Reduktionsmittel in der organischen Chemie sind Silane.^[137, 138] In der Regel muss bei der Reduktion diverser funktioneller Gruppen mit Silanen eine Aktivierung des Substrates, beispielsweise durch Zugabe von Lewis- oder aber auch Brønsted-Säuren wie TFA^[139] oder AlCl_3 ^[140] erfolgen.

Tabelle 19: Ergebnisse der Reduktion von 4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazolin-1,1-dioxid (**63c**) mit Triethylsilan.



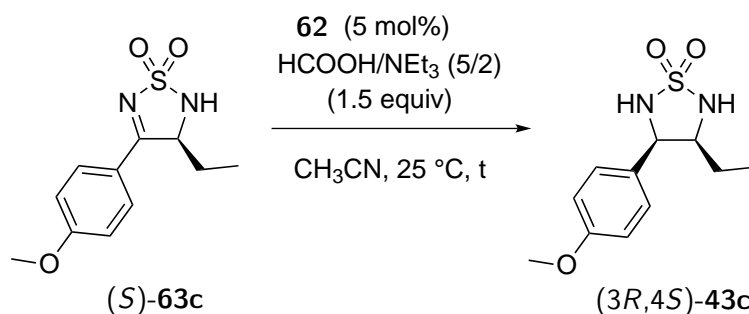
Nr.	Säure	T (°C)	t (h)	Ausbeute (%)
1	AlCl_3 (1.2 eq.)	25	24	0
2	TFA (8.0 eq.)	25	48	0
3	$\text{HCl}_{(\text{konz})}$ (4.9 eq.)	25	24	0

In einem ersten Versuch wurde AlCl_3 als Lewis-Säure-Zusatz getestet. Dazu wurde, wie von Tanimoto et al. beschrieben,^[140] zuerst das Edukt in Dichlormethan gelöst und mit Aluminiumtrichlorid versetzt. Anschließend wurde dann Triethylsilan zugetropft. Bei der Reaktionsdurchführung wurde direkt nach der AlCl_3 -Zugabe eine dunkelgelbe Färbung der Reaktionslösung beobachtet. Diese Verfärbung wurde als Bildung des Substrat-Aluminium(III)-chlorid-Komplexes **A** gedeutet, wie er ebenfalls von Tanimoto et al. beschrieben wurde. Eine anschließende Zugabe von Triethylsilan führte jedoch nicht zur Produktbildung (Eintrag 1, Tabelle 19). Das selbe negative Ergebnis wurde bei der Verwendung von TFA, bzw. HCl als Säure beobachtet (Einträge 2 und 3, Tabelle 19), weshalb die Reduktion von **63** mit Silanen

nicht weiter verfolgt wurde.

Reduktion von Thiadiazolinen mittels Transferhydrierung Wie bereits an mehreren Stellen in dieser Arbeit angedeutet, ist auch die Reduktion der C,N-Doppelbindung der Thiadiazoline unter Noyori-Transferhydrierungsbedingungen möglich. Dies wurde ebenfalls von Li-Böhmer beobachtet, allerdings berichtete sie weder über die Diastereoselektivität der Reduktion noch über eine eventuell auftretende partielle Racemisierung.^[10] Um zu prüfen, wie die Reduktion der C,N-Doppelbindung von **63** unter diesen Gesichtspunkten der Selektivität verlief, wurde **63c** unter nahezu den selben Reaktionsbedingungen (lediglich bei Raumtemperatur) hydriert wie zuvor die Thiadiazole **52** (Eintrag 1, Tabelle 20).

Tabelle 20: Ergebnisse der Reduktion des Thiadiazolins **63c** unter Noyori-Bedingungen.



Nr.	t (h)	Ausbeute (%) ^a	<i>dr</i> ^b	<i>ee</i> ^c
1	3	58	3:1	-20
2 ^d	28	91	2:1	6

^a Isolierte Ausbeuten. ^b *dr* per ¹H NMR-Experiment aus den Rohprodukten bestimmt. ^c *ee* per HPLC an chiraler stationärer Phase bestimmt. ^d Umsetzung mit dem racemischen Katalysator.

Neben der mit 58% relativ schlechten Ausbeute erfolgte die Bildung des (3*R*,4*S*)-konfigurierten Thiadiazolidins **43c** lediglich mit einem *dr* von 3:1.

Dieser Versuch zeigte, dass auch mit dem (*S,S*)-konfigurierten Rutheniumkatalysator bevorzugt das *cis*-konfigurierte Thiadiazolidin gebildet wird. Dies ist in soweit interessant, da das bei der Reduktion der ersten C,N-Doppelbindung der Thiadiazole gebildete Stereozentrum (*S*)-konfiguriert war (Ketonselektivität). Die Transferhydrierung mit demselben Katalysator führte nun zu einer Anreicherung des (*R*)-konfigurierten Hydrierungsproduktes (Imin-Selektivität, siehe Kapitel D.1.5). Somit erfolgte die Reduktion der zweiten C,N-Doppelbindung offensichtlich hauptsächlich

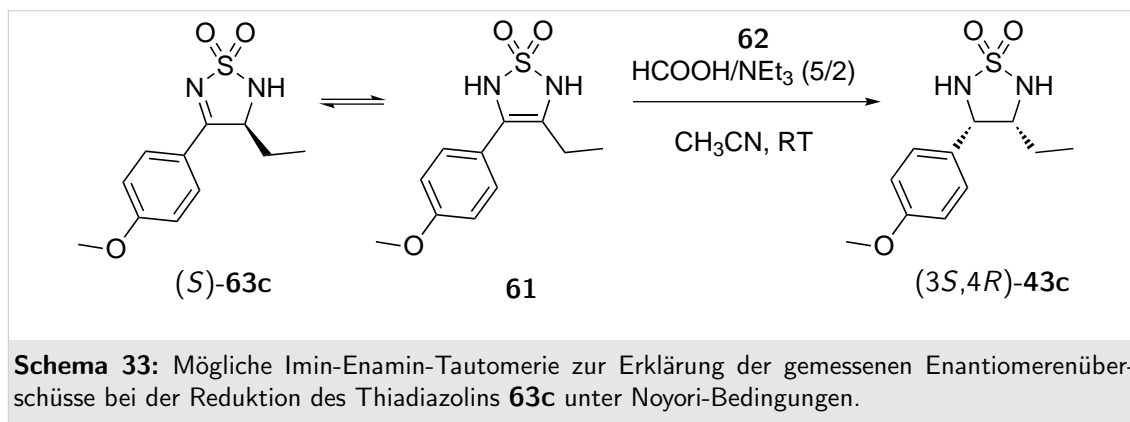
substratkontrolliert und nicht unter Katalysatorkontrolle.

Da Substratkontrolle und Katalysatorkontrolle hier mutmaßlich nicht zur Bildung desselben Produktes führen, kann von einem Mismatched-Fall ausgegangen werden. Dies bedeutet, dass im Falle der Verwendung des (*R,R*)-konfigurierten Rutheniumkatalysators der Matched-Fall vorliegen müsste und somit das *cis*-konfigurierte Thiadiazolidin im Vergleich selektiver gebildet werden sollte.

Da der (*R,R*)-konfigurierte Rutheniumkatalysator nicht verfügbar war, wurde zur Untersuchung dieser Theorie die Reduktion ein zweites Mal unter denselben Reaktionsbedingungen, diesmal jedoch mit dem racemischen RuCl(*p*-Cymol)-TsDPEN-Katalysator durchgeführt. Bei dieser Umsetzung betrug der *dr* des erhaltenen Produktes jedoch nur 2:1, was somit keine Bestätigung der im Vorherigen aufgestellten Hypothese bedeutete.

Die in den Einträgen 1 und 2, Tabelle 20 vorgestellten Versuche zeigten, dass eine Reduktion der Imin-Funktion der Thiadiazoline unter Noyori-Bedingungen allein aufgrund der schlechten Diastereoselektivität nicht sinnvoll ist.

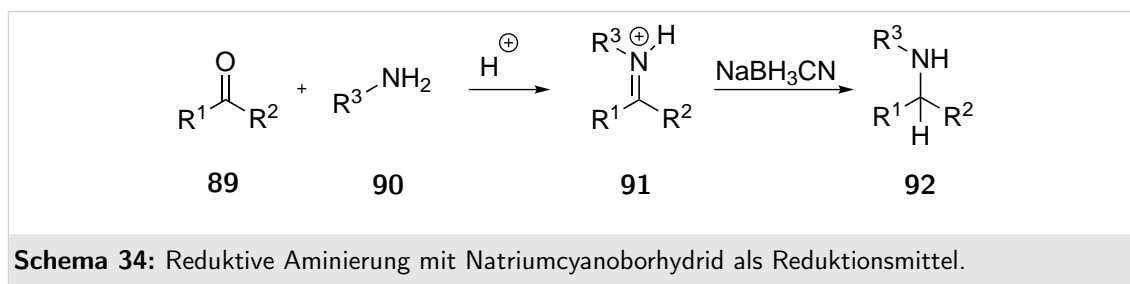
Die gemessenen Enantiomerenüberschüsse des gebildeten Thiadiazolidins **43c** betrugen bei der Umsetzung mit dem (*S,S*)-konfigurierten Ruthenium-Katalysator **62** –20%, bei der Reaktion mit dem racemische Katalysator 6%. Besonders das in Eintrag 1, Tabelle 20 dargestellte Ergebnis wirft im Bezug auf den festgestellten Enantiomerenüberschuss Fragen auf. Da eine Inversion der Konfiguration an dem bereits im Edukt vorhandenen Stereozentrum auftrat, ist dies nicht allein durch die Annahme einer Racemisierung während der Reaktion zu begründen. Eine plausible Erklärung der Beobachtung ist eine in Schema 33 gezeigte Imin-Enamin-Tautomerie zu der Verbindung **61**, deren Hydrierung mit dem Ru-Katalysator **62** zu den beobachteten Ergebnissen führen könnte.



In diesem Zusammenhang sei nochmals an die von Ikariya et al. beobachtete kinetische Racematspaltung bei der Transferhydrierung von Benzilen auf der Stufe der Benzoinen erinnert (siehe Schema 26).^[110] Das in Tabelle 20, Eintrag 1 gezeigte Ergebnis könnte ebenfalls dadurch erklärt werden, dass der Ruthenium-(S,S)-TsDPEN-Katalysator bevorzugt mit dem (R)-konfigurierten Thiadiazolin (*R*)-**63c** reagiert, das langsamer abreagierende (*S*)-konfigurierte Thiadiazolin unter den gegebenen Reaktionsbedingungen racemisiert. Das in Eintrag 2 beschriebene Ergebnis der Umsetzung mit dem racemischen Katalysator untermauert diese Vermutung.

Reduktion von Thiadiazolinen mittels weiterer Borhydride Analysiert man alle gewonnenen Ergebnisse der bisher betrachteten Reduktionen, so ist festzustellen, dass die mit Natriumborhydrid durchgeführten Reduktionen im Bezug auf die erzielten Diastereoselektivitäten die bei weitem besten Ergebnisse lieferten. Wurde dabei mittels eines kationischen Ionenaustauschers ein saures Reaktionsmilieu geschaffen, konnte die Racemisierung fast vollständig verhindert werden. Da sich gerade dieses Reaktionsprotokoll jedoch als sehr fehleranfällig erwies, wurden verschiedene weitere Borhydride getestet.

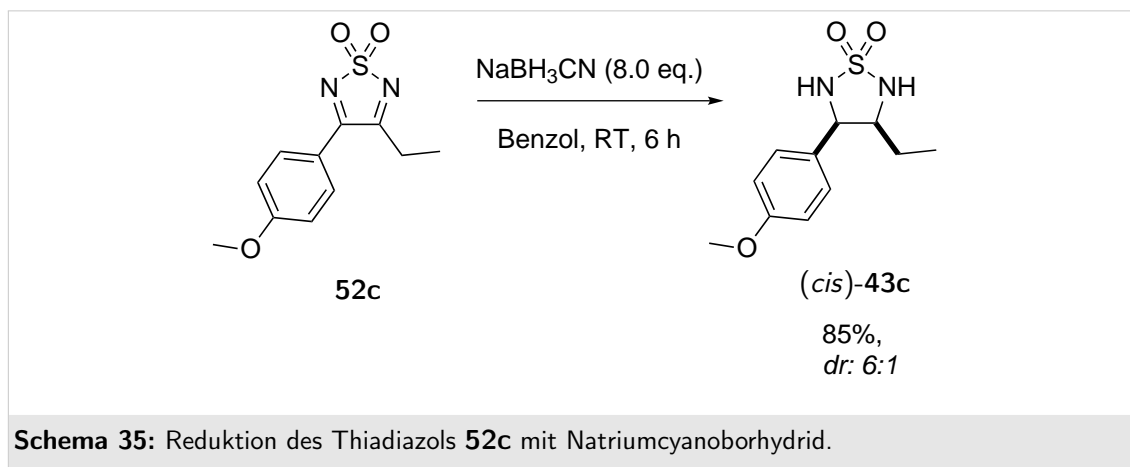
Bereits in Abschnitt D.2.3 wurde im Rahmen der heterogenen Hydrierung von Iminen auf die Bedeutung der reduktiven Aminierung eingegangen. Statt mittels heterogener Hydrierung wird das bei der direkten reduktiven Aminierung intermediär entstehende Imin oftmals auch mit Natriumcyanoborhydrid zum gewünschten Amin reduziert. Natriumcyanoborhydrid ist zwar für die Reduktion von Iminen zu schwach, da die Umsetzungen jedoch unter sauren Bedingungen bis pH 3 durchgeführt werden, bildet sich ein Iminium-Ion, welches von Natriumcyanoborhydrid reduziert werden kann (Schema 34).^[141]



Die Entdeckung der oben genannten, aber auch anderer Anwendungen von Natriumcyanoborhydrid gehen besonders auf die Forschungsarbeiten von Borch et al. zurück, weshalb Natriumcyanoborhydrid auch unter dem Namen Borch-Reagenz bekannt ist.^[142] Neben dieser speziellen Anwendung hat sich Natriumcyanoborhydrid

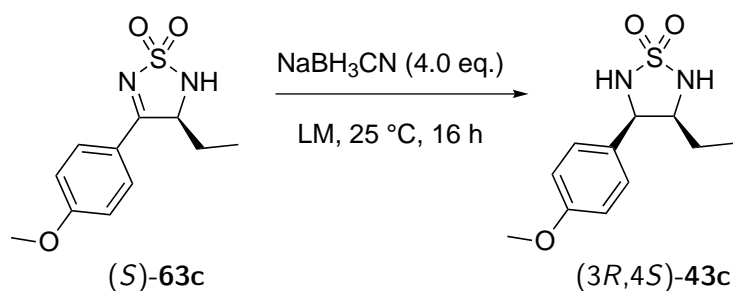
nach seiner Entdeckung rasch als sehr selektives Reagenz für die Reduktion diverser Imine erwiesen.^[141]

In Anlehnung an die mit Natriumborhydrid durchgeführten Reduktionsversuche wurden ebenfalls acht Äquivalente Cyanoborhydrid (vier pro Doppelbindung) eingesetzt. Dabei konnte nach sechs Stunden das Thiadiazolidin **43c** in 85% Ausbeute und mit einem *dr* von 6:1 erhalten werden. Weiterhin zeigte dieses Experiment, dass aufgrund der elektronenziehenden SO₂-Gruppe die Reduktion der Iminfunktionen der Thiadiazole auch ohne Säurezugabe möglich ist (Schema 35).



Nachdem gezeigt werden konnte, dass die Reduktion von Thiadiazolen und somit auch von Thiadiazolinen mit Natriumcyanoborhydrid möglich ist, wurde in den beiden in Tabelle 21 gezeigten Versuchen die Reduktion des Thiadiazolins **63c** unter sauren Bedingungen untersucht. Dazu wurde Methanol als Lösungsmittel gewählt, dem 25 vol% eines wässrigen pH 4 Puffers (Na-Citrat/HCl) hinzugefügt wurde. Da kein Aufschäumen bei der Zugabe des Cyanoborhydrids beobachtet wurde, konnte davon ausgegangen werden, dass dieses, wie von Borchert et al. berichtet,^[142] in dem pH 4-sauren Lösungsmittel stabil war. Allerdings konnte unter diesen Reaktionsbedingungen auch nach 16 Stunden Reaktionszeit kein Umsatz festgestellt werden. Auch die Verwendung von 1 M HCl als Säurezusatz führte zu keinem Umsatz (Eintrag 2, Tabelle 21). Im Gegensatz zur Verwendung des pH 4-Puffers konnte hier jedoch bei der Cyanoborhydrid-Zugabe eine Gasentwicklung beobachtet werden, da der pH-Wert der Reaktionslösung etwas niedriger als 3 war. Diese stoppte allerdings beim Erreichen eines pH-Wertes von ca. 3-4. Aufgrund der mäßigen Diastereoselektivität bei der Reduktion des Thiadiazols **52c** sowie der Tatsache, dass kein Umsatz in einem sauren Reaktionsmilieu erzielt werden konnte, wurde von einer weiteren Optimierung der Reduktion von **63** mit NaBH₃CN abgesehen.

Tabelle 21: Ergebnisse der Reduktion von 4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)thiadiazolin-1,1-dioxid (**63c**) mit Natriumcyanoborhydrid in einem sauren Reaktionsmilieu.



Nr.	LM	Umsatz
1	MeOH/H ₂ O, pH 4	0
2	MeOH/HCl, pH 2-3	0

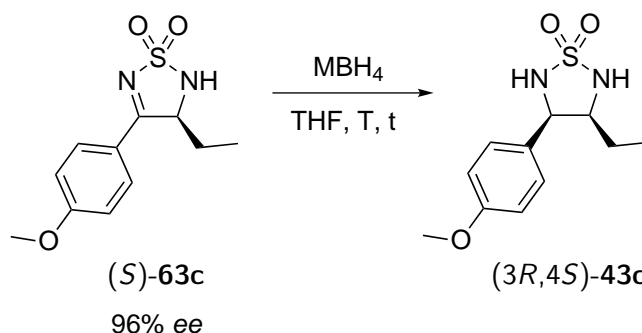
Bisher wurde bei allen Reduktionsversuchen mit Borhydriden die Borhydrid-Derivate in der Art und Weise variiert, dass bei gleichbleibendem Kation (Natrium) ein oder mehrere Hydrid-Reste des Borhydrids beispielsweise durch Alkoholate oder ein Cyanid-Rest ersetzt wurden. Die Eigenschaften der Borhydridreagenzien hängen jedoch nicht nur von den Substituenten am Bor-Atom, sondern ebenfalls maßgeblich von dem Kation ab. So besitzt beispielsweise Zinkborhydrid die annähernd selbe Reaktivität wie Natriumborhydrid, ist aber im Gegensatz zu diesem neutral und nicht basisch;^[143] Lithiumborhydrid hingegen ist deutlich reaktiver als Natriumborhydrid.^[144] Diese erhöhte Reaktivität ist auf die größere Lewis-Azidität des Li⁺ verglichen mit Na⁺ zurückzuführen. Neben diesen chemischen Eigenschaften ist ebenfalls die Löslichkeit abhängig vom verwendeten Metallion. Aufgrund des eher ionischen Charakters von Natriumborhydrid ist dieses kaum in THF und gar nicht in Diethylether löslich. Lithium- und auch Zinkborhydrid hingegen sind deutlich kovalenter und somit gut in diesen beiden etherischen Lösungsmitteln löslich. Aus diesen Gründen wurde sowohl Zink- als auch Lithiumborhydrid als Reduktionsmittel für die Reduktion von **63c** getestet (Tabelle 22).

In den Einträgen 1 bis 3 der Tabelle 22 sind die Reduktionsversuche mit Zinkborhydrid dargestellt. Die dafür verwendete etherische Zinkborhydrid-Lösung wurde nach einer Vorschrift von Gensler et al. durch Salzmetathese aus Natriumborhydrid und Zinkchlorid selbst hergestellt.^[145]

In einem ersten Versuch wurde **63c** in THF gelöst und bei 0 °C mit zwei Äquivalenten der etherischen Zinkborhydrid-Lösung versetzt. Hier konnte allerdings nach

zwei Stunden Reaktionszeit keinerlei Umsatz festgestellt werden.

Tabelle 22: Ergebnisse der Reduktion von 4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazolin-1,1-dioxid (**63c**) mit Zink- und Lithiumborhydrid.



Nr.	Borhydrid	T (°C)	t (h)	Ausbeute (%) ^a	<i>dr</i> ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1 ^d	Zn(BH ₄) ₂ (2.0 eq.) + DMA (1.0 eq.)	0	18	–	>19:1	88
2	Zn(BH ₄) ₂ (2.0 eq.) + DMA (1.1 eq.)	–20	24	81	>19:1	90
3 ^e	Zn(BH ₄) ₂ (4.0 eq.)	25	2	85	4:1	78
4	LiBH ₄ (4.0 eq.)	25	3	90	19:1	93
5	LiBH ₄ (4.0 eq.)	–10	0.5	91	32:1	95
6	LiBH ₄ (4.0 eq.)	–78	1	92	32:1	96
7 ^f	LiBH ₄ (4.0 eq.)	0	14	93	>19:1	96

^a Isolierte Ausbeuten. ^b *dr* per ¹H NMR-Experiment aus den Rohprodukten bestimmt. ^c *ee* per HPLC an chiraler stationärer Phase bestimmt. ^d Ausbeute wurde bei vollständigem Umsatz nicht bestimmt. ^e Reaktion in Dichlormethan. ^f Reaktion mit LiBH₄-Et₂O-Lösung.

Basu und Ranu haben bei der Reduktion von Carbonsäureestern mit Zinkborhydrid festgestellt, dass die Zugabe von *N,N*-Dimethylanilin (DMA) eine starke Beschleunigung der Reaktion zur Folge hatte, beziehungsweise die Reduktion aromatischer Carbonsäureester überhaupt erst ermöglichte.^[146] Aus diesem Grund wurde zu dem Reaktionsgemisch, bei dem nach zwei Stunden kein Umsatz beobachtet werden konnte, ein Äquivalent DMA zugesetzt. Dies hatte zur Folge, dass nach einer Reaktionszeit von 16 Stunden **63c** vollständig zum Thiadiazolidin **43c** reduziert worden war. Im ¹H NMR-Spektrum konnte kein Hinweis auf die Bildung des unerwünschten *trans*-Diastereomers gefunden werden. Allerdings trat auch bei dieser Reduktion eine partieller Racemisierung auf, da der *ee* während der Reaktion von 96% auf 88% abfiel (Eintrag 1, Tabelle 22). Eine Temperaturerniedrigung auf –20 °C führte lediglich zu einem geringfügig besseren *ee* von 90% (Eintrag 2, Tabelle 22).

Die bei den in den Einträgen 1 und 2, Tabelle 22 vorgestellten Experimenten aufgetretene partielle Racemisierung ist wahrscheinlich auf die zugesetzte Base DMA zurückzuführen. Dies konnte mittels eines Kontrollversuchs, bei dem das Edukt in THF mit DMA ohne Zugabe von $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ gerührt wurde, bestätigt werden (partielle Racemisierung von **63c** von 96% auf 92% nach 14-stündigem Rühren in THF mit 0.5 eq. DMA bezogen auf das Edukt). Aus diesem Grund wurde in dem in Eintrag 3, Tabelle 22 beschriebenen Versuch das Lösungsmittel gewechselt, um zu prüfen, ob bei der Reduktion in einem anderen Lösungsmittel auf die Zugabe von DMA verzichtet werden kann.

Dazu wurde die Reduktion in Dichlormethan anstelle von THF wiederholt. Dichlormethan ist im Gegensatz zu THF ein nicht-koordinierendes Lösungsmittel und sollte somit die Reaktivität des Zinkborhydrids erhöhen. Dieser Lösungsmittelwechsel hatte zur Folge, dass bei Raumtemperatur die Reduktion von **63c** auch ohne Zugabe von DMA innerhalb von zwei Stunden einen vollständigen Umsatz lieferte. Dabei wurde **43c** in 85% Ausbeute und mit einem *dr* von 7:1 erhalten. Neben der schlechten Diastereoselektivität wurde ebenfalls eine deutliche Racemisierung festgestellt, da **43c** lediglich mit einem *ee* von 78% isoliert wurde. Somit stellte der Lösungsmittelwechsel von THF auf Dichlormethan keine Verbesserung da.

Da auch bei der Verwendung von Zinkborhydrid die partielle Racemisierung nicht unterdrückt werden konnte, wurde Lithiumborhydrid als drittes Metall-Borhydrid für die Reduktion von **63c** zu **43c** getestet.

Lithiumborhydrid wurde erstmals von Schlesinger und Brown durch Reaktion von Diboran mit Ethyllithium dargestellt.^[147] Das in den Einträgen 4 bis 6, Tabelle 22 verwendete Lithiumborhydrid wurde dabei ebenfalls durch Salzmetathese aus Natriumborhydrid und Lithiumbromid in THF nach einer Vorschrift von Brown et al. synthetisiert.^[148]

In einer ersten Testreaktion wurde **63c** in THF gelöst und mit vier Äquivalenten der Lithiumborhydrid-THF-Lösung versetzt. Nach drei Stunden Reaktionszeit konnte das gewünschte Reduktionsprodukt **43c** in 90% Ausbeute mit einem *dr* von 19:1 sowie einem *ee* von 93% isoliert werden. Bei einem *ee* des eingesetzten Edukts von 96% bedeutete dies lediglich eine sehr geringe Racemisierung (Eintrag 4, Tabelle 22). Um zu überprüfen, ob eine Erhöhung der Selektivitäten der Reduktion mit Lithiumborhydrid durch eine Erniedrigung der Reaktionstemperatur erreicht werden konnte, wurde die in Eintrag 5 beschriebene Reaktion bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ statt bei Raumtemperatur durchgeführt. Dies hatte eine deutlich bessere Diastereoselektivität (*dr*: 32:1) zur

Folge. Der *ee* von **43c** betrug 95%, sodass die Reaktion ebenfalls nahezu racemisierungsfrei verlief. Eine weitere Temperaturerniedrigung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ führte schließlich dazu, dass **43c** bei einem vergleichbaren *dr* racemisierungsfrei anfiel (Eintrag 6, Tabelle 22).

Die deutlich größere Reaktivität des LiBH_4 verglichen mit NaBH_4 zeigte sich an den für die relativ niedrigen Temperaturen sehr kurzen Reaktionszeiten von einer Stunde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ respektive 30 Minuten bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Die in Eintrag 4, Tabelle 22 angegebene Reaktionszeit von drei Stunden bei Raumtemperatur rührte daher, dass die Aufarbeitung der Reaktion erst nach dieser Zeit erfolgte, die Reaktion sehr wahrscheinlich aber schon deutlich früher beendet war.

Bei genauerer Analyse der Reaktionsbedingungen konnte der Grund für die beobachtete partielle Racemisierung bei den in den Einträgen 4 und 5, Tabelle 22 beschriebenen Versuchen an der Qualität der selbst synthetisierten Lithiumborhydrid-Lösung gelegen haben. Diese wurde, wie bereits erwähnt, durch Metathese aus Lithiumbromid und Natriumborhydrid in THF hergestellt. Dabei fiel die Wahl auf THF als Lösungsmittel, da die Reduktionen mit LiBH_4 ebenfalls in THF durchgeführt wurden. THF hat jedoch den entscheidenden Nachteil, dass Natriumborhydrid in THF löslich ist (0.02 M/L). Für den Fall, dass die Lithiumborhydrid-Synthese in THF nicht vollständig verlaufen war, wäre möglicherweise in der LiBH_4 -Lösung enthaltenes NaBH_4 für die Racemisierung verantwortlich. In Diethylether hingegen ist Natriumborhydrid vollkommen unlöslich, weshalb eine zweite Lithiumborhydrid-Lösung in Ether synthetisiert wurde. Somit konnte sicher gestellt werden, dass unumgesetztes NaBH_4 bei der anschließenden Filtration entfernt wurde.

Bei Verwendung des in Diethylether gelösten LiBH_4 erfolgte die Reduktion nun auch bei einer Reaktionstemperatur von $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ racemisierungsfrei sowie mit perfekter Diastereoselektivität (Eintrag 7, Tabelle 22). Allerdings erhöhte sich die Reaktionszeit auf 14 Stunden. Möglicherweise liegt dies daran, dass in Diethylether gelöstes LiBH_4 eine andere Reaktivität besitzt als in THF.

Da die Reduktion von **63c** nun racemisierungsfrei durchgeführt werden konnte, wurde die neu erarbeitete Methode an weiteren Thiadiazolinen **63** getestet. Deren Reduktion erfolgte ebenfalls unter den in Eintrag 7, Tabelle 22 angegebenen Bedingungen. Die Ergebnisse dieser Umsetzungen sind in Tabelle 23 zusammengefasst.

Abgesehen von der Reduktion des Thiadiazolins **63a**, bei der unerklärlicher Weise trotz der Verwendung von LiBH_4 eine partielle Racemisierung beobachtet wurde

(Eintrag 1, Tabelle 23), verliefen die Reduktionen der anderen Thiadiazoline vollständig, bzw. nahezu racemisierungsfrei. Die Diastereoselektivitäten der Reduktionen mit LiBH_4 war dabei vergleichbar mit denen der NaBH_4 -Reduktionen. Einzig das Thiadiazolidin **43a** wurde lediglich mit einem *dr* von 17:1 erhalten. Dies ist eventuell damit zu erklären, dass der Methyl-Substituent sehr klein ist und somit die Substratkontrolle geringer als bei den Thiadiazolinen ist, die einen Ethyl- oder Isopropylrest tragen.

Tabelle 23: Ergebnisse der Reduktion verschiedener Thiadiazoline **63** mit Lithiumborhydrid.

<div style="text-align: center;"> <p> $(S)\text{-63} \xrightarrow[\text{THF, 0 °C, 14 h}]{\text{LiBH}_4 (4.0 \text{ eq.})} (3R,4S)\text{-43}$ </p> </div>							
Nr.	Produkt	Ar	R	<i>ee</i> 63 (%)	Ausbeute (%) ^a	<i>dr</i> ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	43a	Ph	Me	98	91	17:1	92
2	43b	Ph	Et	97	93	>19:1	95
3	43c	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Et	96	93	>19:1	96
4	43d	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>i</i> Pr	96	95	>19:1	95
5	43g	Furan-2-yl	Et	96	97	24:1	95
6	43i	Thiophen-3-yl	Et	96	96	19:1	94

^a Isolierte Ausbeuten. ^b *dr* per ¹H NMR-Experiment aus den Rohprodukten bestimmt. ^c *ee* per HPLC an chiraler stationärer Phase bestimmt.

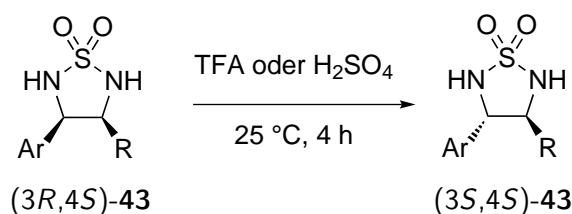
D.2.4. Isomerisierung von Thiadiazolidinen

Der Vollständigkeit halber wurde ebenfalls eine Isomerisierung der *cis*-konfigurierten Thiadiazolidine **43b,c,d,g** und **i** durchgeführt (Tabelle 24). Dies geschah nach der Vorschrift von Li-Böhmer durch Rühren in TFA, bzw. konzentrierter Schwefelsäure.^[10]

Wie aus Tabelle 24 zu erkennen ist, verlief die Isomerisierung racemisierungsfrei und in sehr guten Ausbeuten von >90%. Lediglich die Isomerisierung des Furyl-substituierten Thiadiazolidins **43g** bereitete Schwierigkeiten. Hier konnte nach einer

Reaktionszeit von 4 Stunden ausschließlich eine Zersetzung des Thiadiazolidins festgestellt werden. Um die Säurekonzentration zu verringern, wurde daraufhin in einem NMR-Experiment eine 3.6 M Lösung von **43g** in CDCl_3 mit 4.7 eq. TFA versetzt und für 4.5 Stunden bei 25 °C gerührt. Hierbei konnte im ^1H NMR-Spektrum des Rohproduktes ein Umsatz von 60% festgestellt werden. Nach einer wässrigen Aufarbeitung zur Aufreinigung des Reaktionsgemisches wurden jedoch lediglich 53% des Diastereomerengemisches zurückgewonnen. Da eine Trennung der Diastereomere mittels Säulenchromatographie nicht gelang, wurde aufgrund des aus dem NMR-Versuch bestimmten Verhältnisse der Diastereomere die Ausbeute an *trans*-**43g** mit 32% angegeben (Eintrag 5, Tabelle 24).

Tabelle 24: Ergebnisse der Isomerisierung verschiedener *cis*-konfigurierter Thiadiazolidine **43**.



Nr.	Produkt	Ar	R	ee Edukt (%)	Säure	Yield (%) ^a	ee (%) ^b
1	(3S,4S)- 43b	Ph	Et	95	H_2SO_4	96	96
2	(3S,4S)- 43c	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Et	96	TFA	93	96
3	(3S,4S)- 43d	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>i</i> Pr	95	TFA	94	95
4 ^c	(3S,4S)- 43g	Furan-2-yl	Et	–	TFA	0	–
5 ^{c,d,e}	(3S,4S)- 43g	Furan-2-yl	Et	–	TFA	32	–
6	(3S,4S)- 43i	Thiophen-3-yl	Et	94	TFA	94	94

^a Isolierte Ausbeuten. ^b ee per HPLC an chiraler stationärer Phase bestimmt. ^c Reaktion mit racemischem Startmaterial. ^d Reaktion in CDCl_3 (3.6 M) mit 4.7 eq. TFA. ^e Reaktionszeit: 4.5 h.

Diese beiden in den Einträgen 4 und 5, Tabelle 24 dargestellten Experimente sprechen für eine relativ rasche Zersetzung von **43g** unter stark sauren Reaktionsbedingungen. Das reisolierte Isomerengemisch wurde daraufhin erneut in CDCl_3 gelöst, mit TFA versetzt und für weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dies führte zu einer vollständigen Zersetzung des Thiadiazolidins und bestätigte somit den Verdacht der Instabilität von **43g** unter stark sauren Bedingungen.

In weiteren Experimenten zeigte sich, dass sich **43g** ebenfalls unter der Einwirkung

der starken Lewis-Säuren BBr_3 und BF_3 zersetzte. Dazu wurde **43g** in Chloroform gelöst und mit je 1.0 eq. der Lewis-Säure umgesetzt. Dies führte zu einer sofortigen Zersetzung des Thiadiazolidins, die sich an einer Schwarzfärbung der Reaktionslösung zeigte. Eine Isomerisierung mit der schwächeren Lewis-Säure CeCl_3 sowie den Brønsted-Säuren HCl (1 M in Wasser), pTsOH sowie PPTS lieferte keinen Umsatz.

D.2.5. Zusammenfassung der Ergebnisse zur diastereoselektiven Reduktion von 1,2,5-Thiadiazolin-1,1-dioxiden

Aufgrund der in diesem Kapitel D.2 vorgestellten Versuchsergebnisse lässt sich folgendes Fazit ziehen.

Es ist gelungen, nähere Einblicke in den Prozess der Racemisierung von 1,2,5-Thiadiazolin-1,1-dioxiden **63** zu bekommen. Hier stellte sich einerseits heraus, dass die Racemisierung unter basischen Reaktionsbedingungen auftritt, in einem sauren Reaktionsmilieu jedoch unterbleibt. Andererseits konnte gezeigt werden, dass die Racemisierung in dem protischen Lösungsmittel Ethanol deutlich schneller abläuft, als in dem aprotischen Lösungsmittel THF. Diese Erkenntnisse konnten aufgrund der in Tabelle 14 gezeigten Vorversuche abgeleitet werden. Aus diesen Gründen wurden die basischen Reaktionsbedingungen, die bei der Reduktion von **63** mit Natriumborhydrid in Ethanol herrschen, als Ursache für die beobachtete partielle Racemisierung ausgemacht.

Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde ein Mechanismus vorgeschlagen, nach dem die Racemisierung der 1,2,5-Thiadiazolin-1,1-dioxide **63** ablaufen könnte (siehe Schema 29). Ein Beweis des vorgeschlagenen Mechanismus gelang zwar nicht, besonders die Ergebnisse, die bei der Reduktion von **63** unter Noyori-Bedingungen erhalten wurden, sprechen jedoch sehr für den vorgeschlagenen Mechanismus (vgl. Schema 29 mit Schema 33). Diese Racemisierung von **63** wird jedoch nochmals in Kapitel D.4 dieser Arbeit diskutiert.

Basierend auf dieser Erkenntnis wurden verschiedene Reduktionsmittel und Reaktionszusätze getestet, um eine racemisierungsfreie Reduktion von 3,4-disubstituierten 1,2,5-Thiadiazolin-1,1-dioxiden zu den entsprechenden 1,2,5-Thiadiazolidin-1,1-dioxiden zu entwickeln. Letztendlich zeigte sich, dass diese durch die Verwendung von Lithiumborhydrid als Reduktionsmittel und THF als Lösungsmittel nahezu racemisierungsfrei und in fast quantitativer Ausbeute gelingt (91-97%, siehe Kapitel D.2.3).

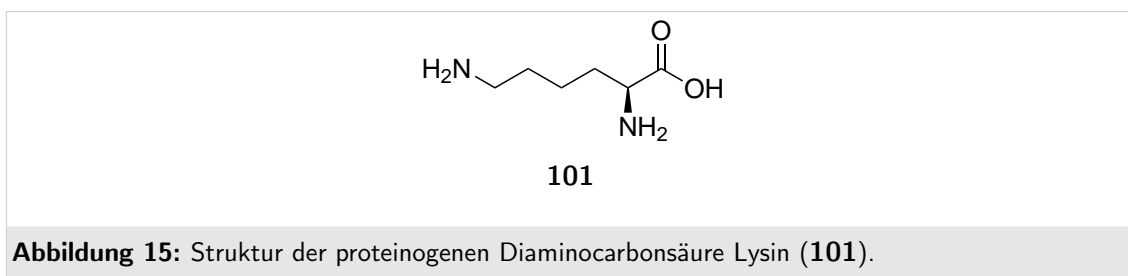
Die Isomerisierung der *cis*-konfigurierten 1,2,5-Thiadiazolidin-1,1-dioxide konnte nach der von Li-Böhmer entwickelten Vorschrift racemisierungsfrei und in sehr guten Ausbeuten von >90% durchgeführt werden. Lediglich die Isomerisierung des Furyl-substituierten Thiadiazolidins **43g** gelang nicht, da sich dieses unter den stark sauren Reaktionsbedingungen zersetzte. Dies macht eine Optimierung des Reaktionssystems erforderlich. Da zu schwache Säuren zu keiner Umsetzung führten, mit TFA hingegen zwar eine Isomerisierung von **43g** möglich war, diese jedoch nur unwesentlich schneller als die ebenfalls hierbei auftretende Zersetzung des Thiadiazolidins war, sollten weitere Säuren getestet werden.

Auch wenn die Isomerisierung von **43g** nicht quantitativ durchgeführt werden konnte, lieferte der in Eintrag 5, Tabelle 24 gezeigte Versuch einen wertvollen Hinweis. Hier konnte gezeigt werden, dass die Isomerisierung von 1,2,5-Thiadiazolidin-1,1-dioxiden **43** mit TFA ebenfalls in Lösung abläuft und somit auch unter deutlich mildereren Reaktionsbedingungen als in reiner Trifluoressigsäure möglich ist. Im Hinblick auf mögliche Säure-empfindliche Funktionalitäten zukünftig verwendeter Thiadiazolidine wäre das Erstellen einer Testreihe sinnvoll, um die Reaktionsbedingungen bei der Isomerisierung so milde wie möglich zu gestalten.

D.3. Synthese von 2,3-Diaminocarbonsäuren

D.3.1. Übersicht

Aminosäuren sind als Bausteine der Proteine Grundlage allen irdischen Lebens. Bis heute wurden 23 verschiedene Aminosäuren aus in der Natur vorkommenden Lebewesen isoliert, die so genannten proteinogenen Aminosäuren.^[149] All diesen Aminosäuren ist gemein, dass es sich um α -Aminosäuren handelt. Besitzt eine Aminosäure eine zweite Amino-Funktion, so wird sie als Diaminocarbonsäure bezeichnet. Mit Lysin (**101**) ist eine der erwähnten 23 proteinogenen Aminosäuren eine Diaminocarbonsäure (Abbildung 15).



Eine Untergruppe der Diaminocarbonsäuren stellen die 2,3-Diaminocarbonsäuren dar, bei denen sich eine der beiden Aminofunktionen in α -Position, die andere in der benachbarten β -Position zum Carbonyl-Kohlenstoffatom der Säurefunktion befindet. 2,3-Diaminocarbonsäuren gehören zwar nicht zu den proteinogenen Aminosäuren, treten jedoch als freie Aminosäuren sowie als verbreitetes Strukturmotiv in der Natur auf.^[150]

Die strukturell einfachste Diaminocarbonsäure ist die 2,3-Diaminopropansäure (**102**, Abbildung 16), welche in ihrer freien Form beispielsweise in Mimosen und den Samen der Akazien vorkommt.^[151] Das nächste höhere Homologe, die 2,3-Diaminobutansäure (**103**, Abbildung 16) konnte unter anderem sowohl in der (2*R*,3*S*)- als auch in der (2*R*,3*R*)-Form in den Wurzelknollen des Salzhornklees nachgewiesen werden.^[152]

2,3-Diaminobutan- und 2,3-Diaminopropansäure wurden neben 3 weiteren Diaminocarbonsäuren ebenfalls auf dem Murchison-Meteoriten entdeckt, der 1969 in Australien herniedergegangen ist.^[153] Diese Entdeckung ist insofern interessant, da sie von Befürwortern der Theorie, dass Diaminocarbonsäuren das erste genetische Material auf der Erde waren, als Beweis herangezogen wird.^[154]

Viele weitere aus der Natur isolierte Diaminocarbonsäuren, wie beispielsweise das L-Willardin (**104**, Abbildung 16), leiten sich von der 2,3-Diaminopropansäure (**102**)

ab, bei der die β -ständige Aminofunktion weitere Substituenten trägt, oder aber, wie im Falle des Willardins, Teil eines Heterocyclus ist.^[150, 155]

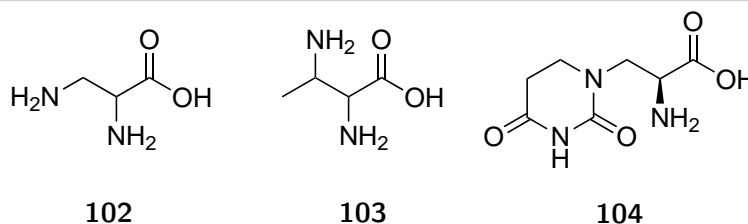


Abbildung 16: 2,3-Diaminopropansäure (102), 2,3-Diaminobutansäure (103) und L-Willardin (104) als Beispiele natürlich vorkommender 2,3-Diaminocarbonsäuren.

Oftmals besitzen Naturstoffe, die über ein 2,3-Diaminocarbonsäure-Fragment verfügen, eine biologische Aktivität. Das Mureidomycin A (105, Abbildung 17) ist beispielsweise ein Peptid-Antibiotikum,^[156] das Antrimycin A ein Antituberkulotikum (106, Abbildung 17).^[157] Beiden in Abbildung 17 gezeigten Verbindungen ist gemein, dass sie ein 2,3-Diaminobutansäure-Fragment enthalten, welches in Form eines Carbonsäureamids vorliegt (rot markiert).

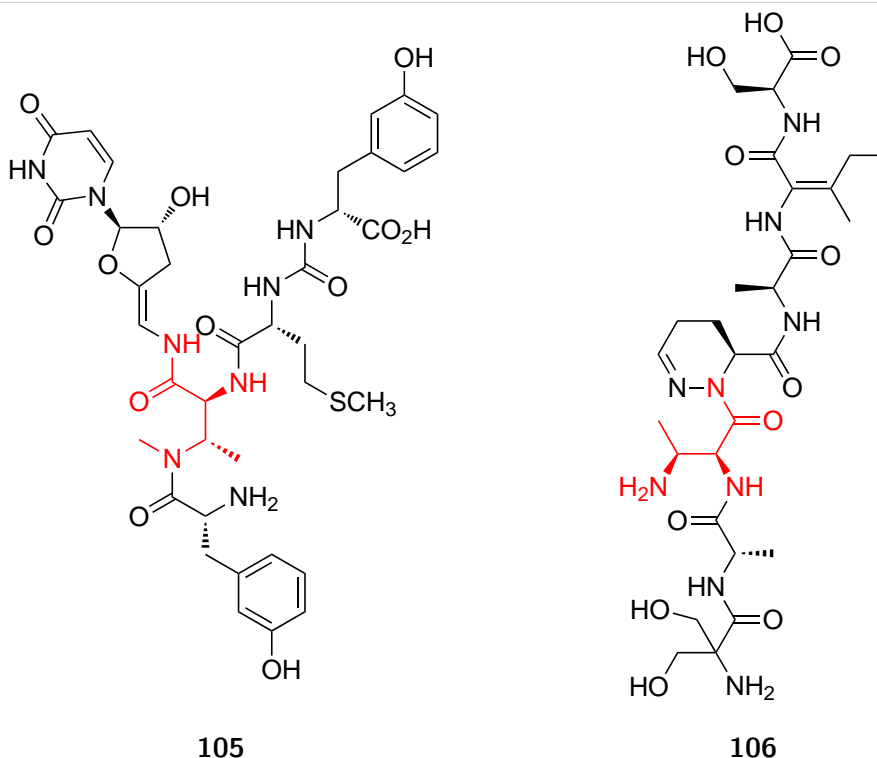


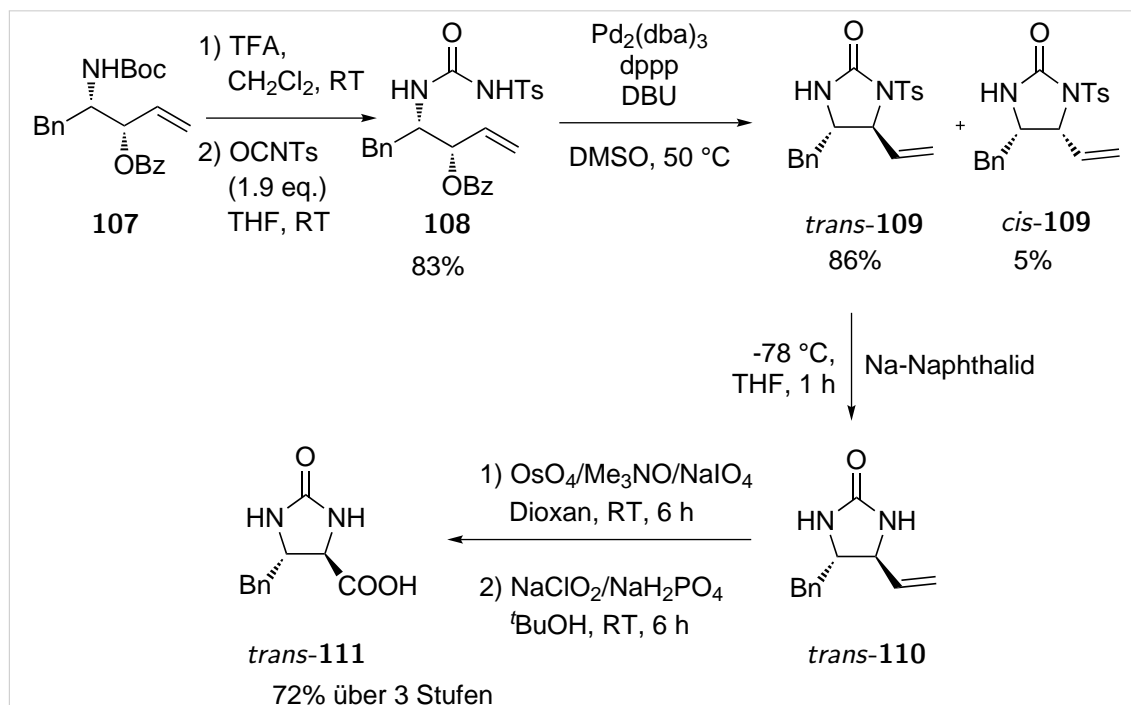
Abbildung 17: Mureidomycin A (105) und Antrimycin A (106) als Beispiele biologisch aktiver Naturstoffe mit einem 2,3-Diaminobutansäure-Fragment.

2,3-Diaminocarbonsäuren gehören zur Gruppe der vicinalen Diamine **2**. Um die in dieser Arbeit behandelte Synthesemethode vicinaler Diamine aus Thiadiazolen noch attraktiver zu machen, wurde geprüft, ob ebenfalls eine Synthese enantiomerenreiner 2,3-Diaminocarbonsäuren aus Thiadiazolen möglich wäre.

D.3.2. Bekannte Synthesen von 2,3-Diaminocarbonsäuren

Auch für die enantioselective Darstellung von 2,3-Diaminocarbonsäuren sind etliche Synthesemethoden bekannt. Eine Möglichkeit besteht darin, auf Substanzen aus dem „chiral pool“ zurückzugreifen. So verwendeten Rapoport et al. L-Asparaginsäure,^[158] Tejero et al. L-Serin zur Synthese verschiedener Diaminocarbonsäuren.^[159]

Eine sehr gut Übersicht über die verschiedenen Synthesemöglichkeiten bietet der von Viso et al. verfasste Übersichtsartikel zu den Anwendungen und zur Synthese von 2,3-Diaminocarbonsäuren.^[150, 155] Um die in dieser Arbeit entwickelte Synthesemethode in den aktuellen Kontext einordnen zu können, sollen trotzdem im Folgenden drei Synthesemethoden zur Darstellung von 2,3-Diaminocarbonsäuren exemplarisch vorgestellt werden.



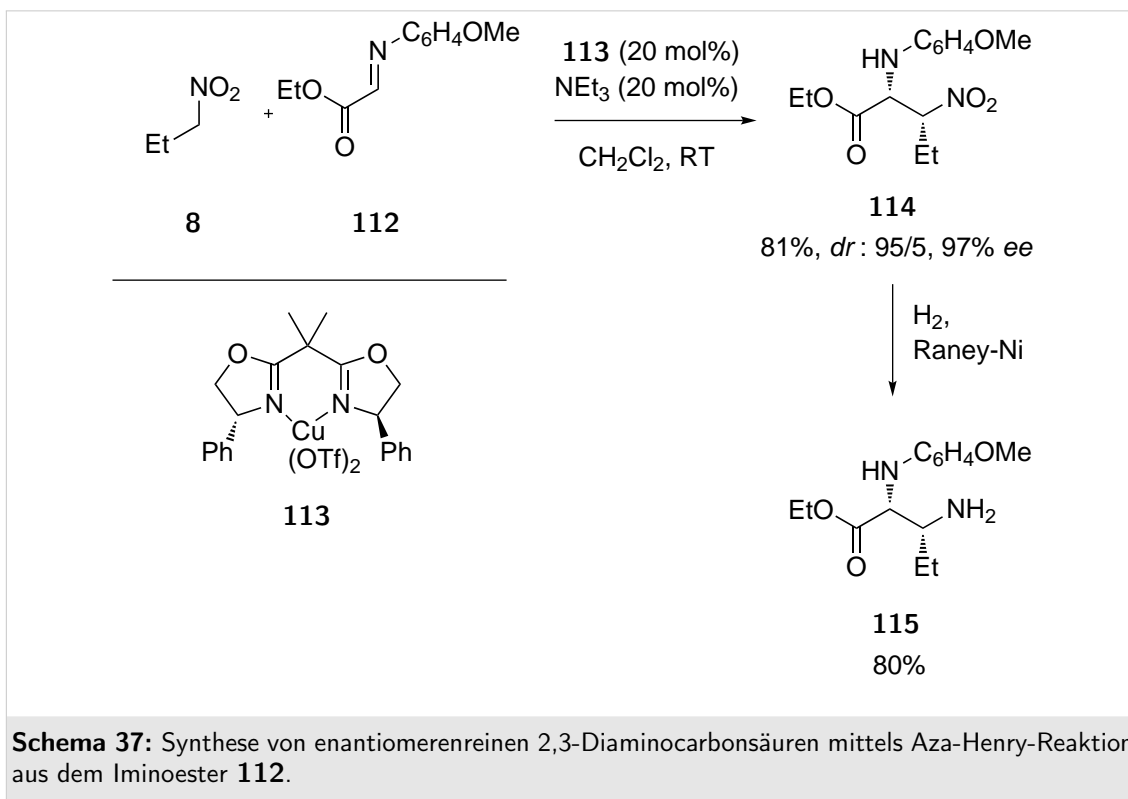
Schema 36: Synthese von 2,3-Diaminocarbonsäuren durch Oxidation von 5-Vinylimidazolidin-2-onen **109** nach Mandai et al.^[160]

Mandai et al. verwendeten in der von ihnen entwickelten Methode den enantiomerenreinen ungesättigten Aminoalkohol **107** als Ausgangsmaterial, den sie mittels einer Lipase-katalysierten Racematspaltung herstellten.^[161] **107** wurde dann mit *p*-Toluolsulfonylisocyanat zu dem Harnstoff-Derivat **108** umgesetzt. Anschließend erfolgte eine Pd(0)-katalysierte Cyclisierung zu dem 5-Vinylimidazolidin-2-on **109** (*dr*: 95/5). Nach der Entschützung zu **110** wurde die Vinyl-Funktion des erhaltenen Imidazolidinons mittels einer Lemieux-Johnson-Oxidation zuerst in den Aldehyd und anschließend mit einer Pinnick-Oxidation zu dem entsprechenden 5-Carboxylimidazolidin-2-on **111** oxidiert (Schema 36).^[160, 162, 163] Die

Shi et al., die mit der bereits in dem Kapitel A.1.2 (Schema 6) beschriebenen Diaminierung von Dien^[28] auch zu 5-Vinylimidazolidin-2-onen **26** gelangten, wendeten ebenfalls die von Mandai et al. in Schema 36 beschriebene Oxidationssequenz zur Synthese von 2,3-Diaminocarbonsäuren an.^[29] Selbiges sollte ebenfalls mit den von Shi et al. synthetisierten 3-Vinyl-1,2,5-thiadiazolidin-1,1-dioxiden (**48**, Schema 11) möglich sein. Dies bedeutet, dass mit der Diaminierung nach Shi et al. ebenfalls die enantioselektive Synthese vicinaler Diamine als auch 2,3-Diaminocarbonsäuren aus ein und dem selben achiralen Vorläufermolekül möglich sein sollte.

Eine dritte Synthesemethode, die eine Darstellung enantiomerenreiner 2,3-Diaminocarbonsäuren aus achiralen Edukten ermöglicht, ist erneut die Aza-Henry-Reaktion, die ebenfalls bereits in Kapitel A.1.2 als Synthesemethode zur Darstellung enantiomerenreiner Diamine vorgestellt wurde.

Im Rahmen der Methodenentwicklung zur asymmetrisch-katalytischen Aza-Henry-Reaktion gelang Jørgensen et al. die stereoselektive Synthese der 2,3-Diaminocarbonsäure **115**, indem die Arbeitsgruppe das Nitroalkan **8** und den α -Iminoester **112** mit dem Kupfer-Bisoxazolin-Komplex **113** unter basischen Bedingungen umsetzte (Schema 37).^[164] Der bei dieser Reaktion entstehende β -Nitro- α -Aminoester **114** konnte durch anschließende Reduktion mit Raney-Nickel in den entsprechenden α,β -Diaminocarbonsäureester überführt werden.^[165] Somit eignet sich auch die Aza-Henry-Reaktion sowohl zur Synthese vicinaler Diamine, als auch zur Synthese von 2,3-Diaminocarbonsäuren.



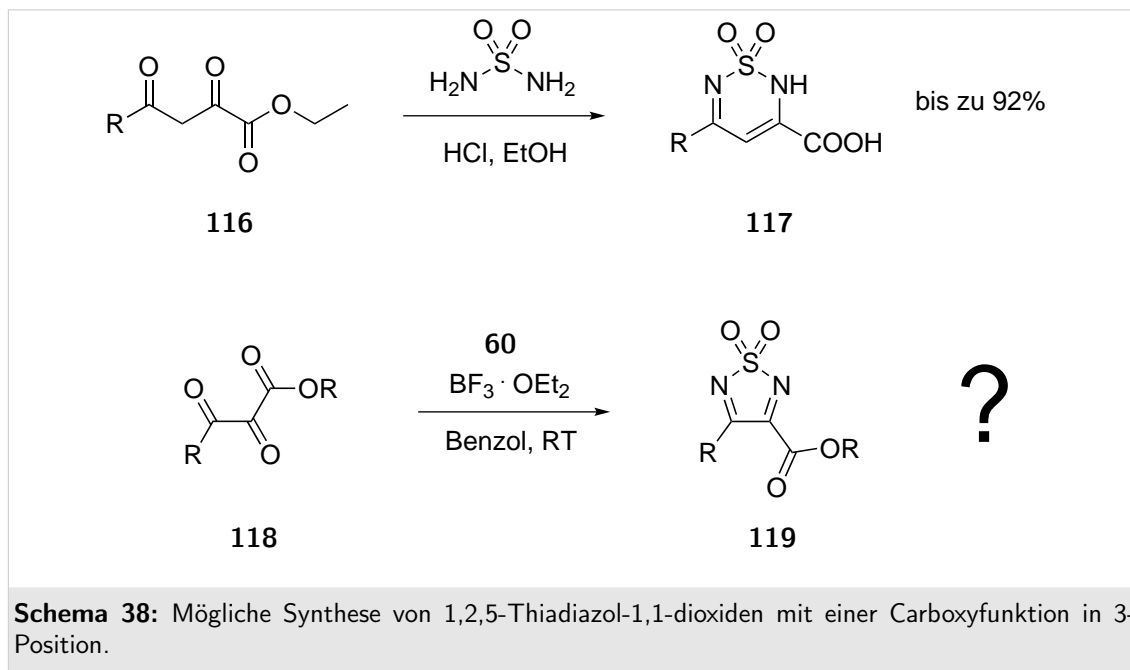
D.3.3. Vorausgehende Betrachtungen zur Synthese von 2,3-Diaminocarbonsäuren aus Thiadiazolidinen

Um 2,3-Diaminocarbonsäuren aus Thiadiazolidinen **43** herstellen zu können, sind zwei praktikable Möglichkeiten denkbar. Eine Möglichkeit besteht darin, in Nachbarschaft zu einer der beiden Aminofunktionen eine funktionelle Gruppe einzuführen, die entweder vor oder aber nach erfolgter Hydrazinolyse von **43** zur Carbonsäure umgesetzt werden kann. Diese Variante entspricht der von Shi und Mandai et al. gewählten Methode (siehe Schema 36).

Ein anderer Ansatz ist der von Jørgensen et al. vorgestellte, bei welchem die Carboxy-Funktion bereits vor der Aza-Henry-Reaktion in Form eines Iminoesters mitgebracht wurde (siehe Schema 37). Übertragen auf die Thiadiazole würde dies bedeuten, dass Thiadiazole **119** synthetisiert werden müssten, welche bereits über einen Carbonsäure-Substituenten verfügen.

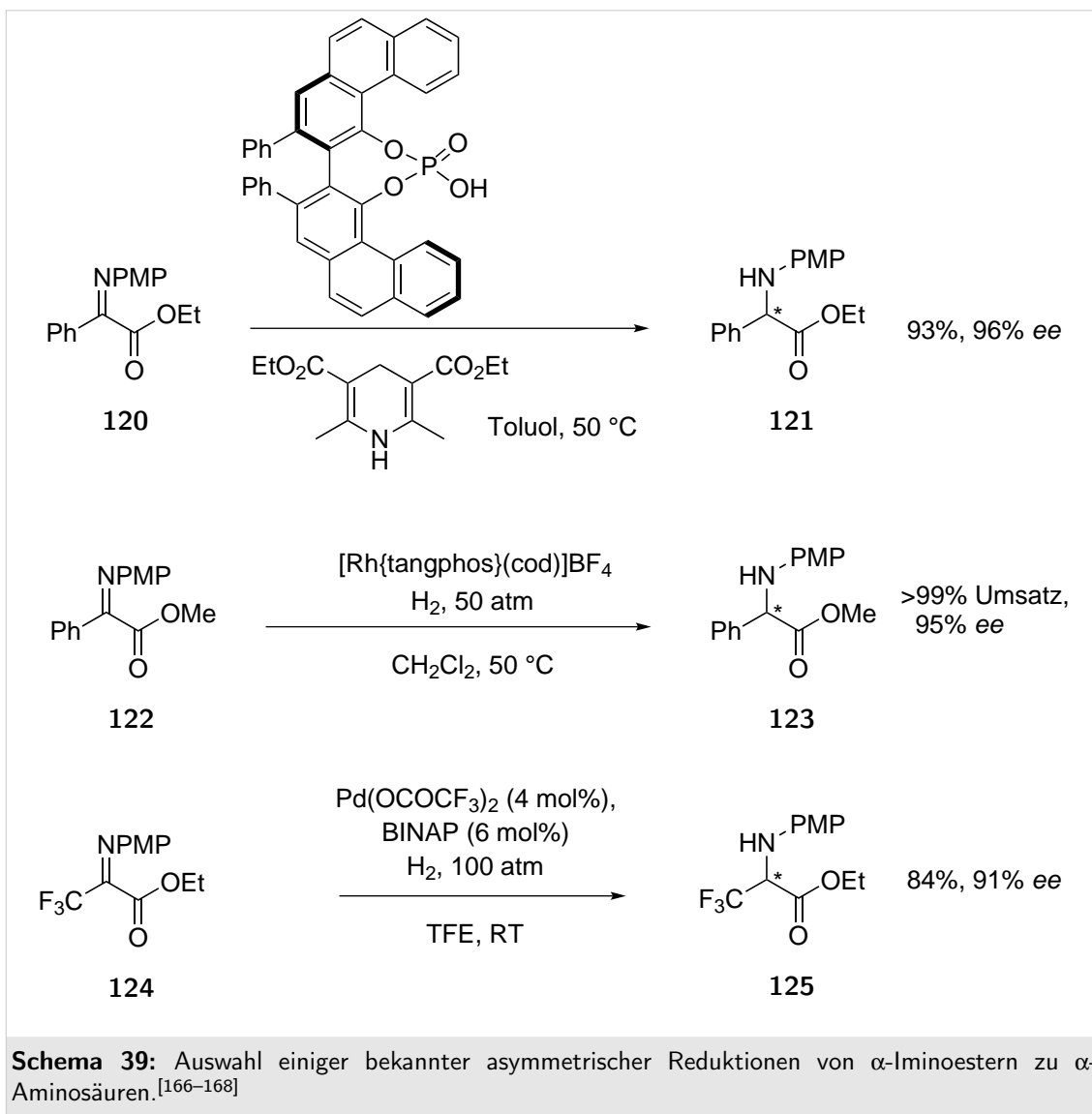
3-Carboxythiadiazole Thiadiazole, die in 3-Position eine Carboxygruppe tragen, sind nicht literaturbekannt. Wright berichtete in seiner bereits erwähnten Arbeit über die Synthese von Thiadiazolen jedoch über die Darstellung von 1,2,6-Thiadiazin-3-carboxylat-1,1-dioxiden (**117**, Schema 38), die in sehr guten Ausbeuten von bis zu

92% gelang.^[64] Ob diese Synthese, noch dazu unter den modifizierten Bedingungen mit *N,N'*-Bis(trimethylsilyl)sulfamid (**60**) und BF_3 -Etherat, jedoch auf 3-Carboxy-substituierte 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxide **119** übertragbar ist, müsste zuerst gesondert untersucht werden und hätte möglicherweise längere Optimierungsarbeiten zur Folge (Schema 38).

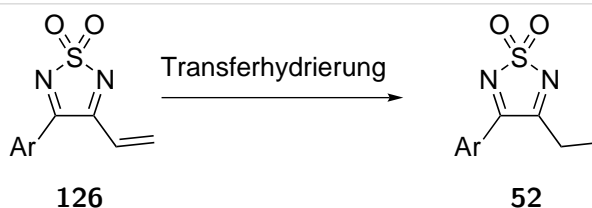


Weiterhin ist die Synthese von Tricarbonylen **118** deutlich anspruchsvoller als von Diketonen. Erschwerend kommt hinzu, dass nur wenige Beispiele asymmetrischer Hydrierungen von Iminoestern zu α -Aminosäuren bekannt sind, was unter anderem daran liegen könnte, dass die C,N-Doppelbindung der Iminoester relativ unreaktiv gegenüber Hydrierungsreaktionen ist.^[166] Andererseits wurden die bekannten asymmetrischen Reduktionen von Iminoestern zu Aminosäuren bisher nie unter Noyori-Transferhydrierungsbedingungen, sondern entweder mit chiralen Phosphorsäurederivaten und dem Hantzsch-Ester,^[167] oder aber mittels homogener Hydrierung an chiralen Übergangsmetall-Katalysatoren durchgeführt (Schema 39).^[166, 168, 169]

Aufgrund der in den vorherigen Absätzen beschriebenen Ungewissheiten sollte die Carbonsäurefunktion analog des Ansatzes von Shi et al. nach erfolgter Thiadiazolidin-Bildung durch die Demaskierung eines Carbonsäure-Synthons freigesetzt werden.



Synthese von 2,3-Diaminocarbonsäuren Nimmt man die bereits erwähnten Synthesemethoden nach Shi et al. und Mandai et al. von 2,3-Diaminocarbonsäuren als Vorbilder, so würde ein 3-Aryl-4-vinyl-substituiertes Thiadiazol **126** das Schlüsselintermediat einer solchen Synthesemethode darstellen. Eine Synthese von **126** mit *N,N'*-Bis(trimethylsilyl)sulfamid (**60**) ist im Vergleich zur Synthese der mit einer Carboxyfunktion substituierten Thiadiazole **119** als unproblematischer zu bewerten. Bei der anschließenden Transferhydrierung von **126** ist jedoch zumindest anteilig mit einer Hydrierung der Vinyl-Funktion zu rechnen (Schema 40). Noyori et al. berichteten zwar, dass C,C-Doppelbindungen in Gegenwart von C,N-Doppelbindungen bei der Umsetzung mit dem $\text{RuCl}(p\text{-Cymol})\text{-TsDPEN}$ -Katalysator (**62**) und Ameisensäure/Triethylamin als Wasserstoffdonor nicht hydriert werden, zeigten dies jedoch

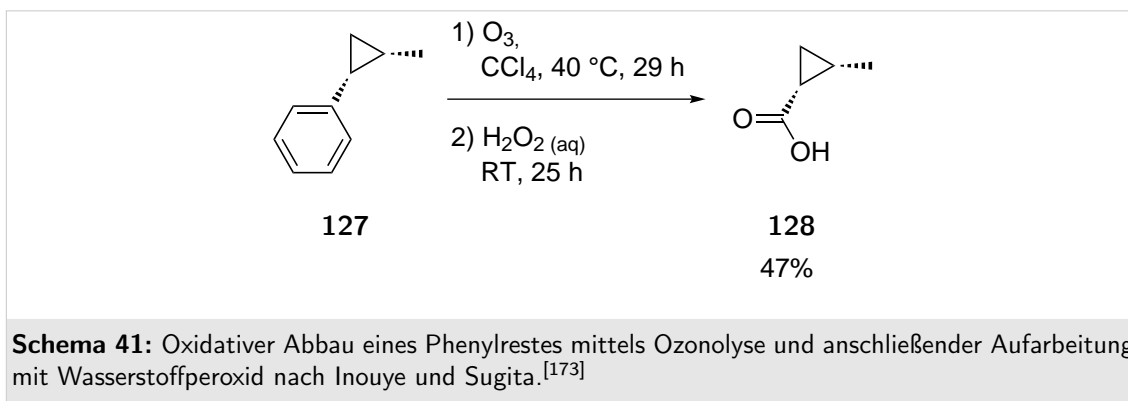


Schema 40: Wahrscheinliche Nebenreaktion bei der Transferhydrierung Aryl-Vinyl-substituierter Thiadiazole **126** unter Noyori-Transferhydrierungsbedingungen.

nur am Beispiel von α -Methylstyrol, welches in Gegenwart eines cyclischen Imins nicht hydriert wurde.^[83] Deng et al. hingegen konnten feststellen, dass bei elektronenarmen C,C-Doppelbindungen, wie im Falle α,β -ungesättigter Ketone, eine Selektivitätsumkehr zu beobachten ist und die C,C-Doppelbindung in Gegenwart der Carbonyl-Funktion hydriert wurde.^[170] Da bei **126** die C,C-Doppelbindung aufgrund des Thiadiazols ebenfalls als elektronenarm einzustufen ist, ist möglicherweise deren Hydrierung gegenüber der Hydrierung der C,N-Doppelbindung ebenfalls begünstigt.

Neben der oben erwähnten Einführung einer Carbonsäurefunktionalität durch Oxidation eines Olefins, kann dies ebenfalls durch den oxidativen Abbau eines Aromaten erfolgen.^[171,172] Dies bedeutet, dass bei den bisher im Rahmen dieser Arbeit betrachteten Aryl-substituierten Thiadiazolen **52** der aromatische Rest als maskierte Carbonsäure aufgefasst werden kann. Somit können sowohl die in Kapitel D.1.2 gezeigten 3-Aryl-4-alkyl-substituierten Thiadiazole **52a,b,c,d,f,g,i,j**, als auch die in Kapitel D.1.4 vorgestellten 3,4-Diaryl-substituierten Thiadiazole **52k,m,n,o** als Vorläufermoleküle für die Synthese von 2,3-Diaminocarbonsäuren angesehen werden. Dies ist insoweit erfreulich, da gerade die 3-Aryl-4-alkyl-substituierten Thiadiazolidine nach der in dieser Arbeit gezeigten Methode mit den größten Enantiomerenüberschüssen von >90% synthetisiert werden können.

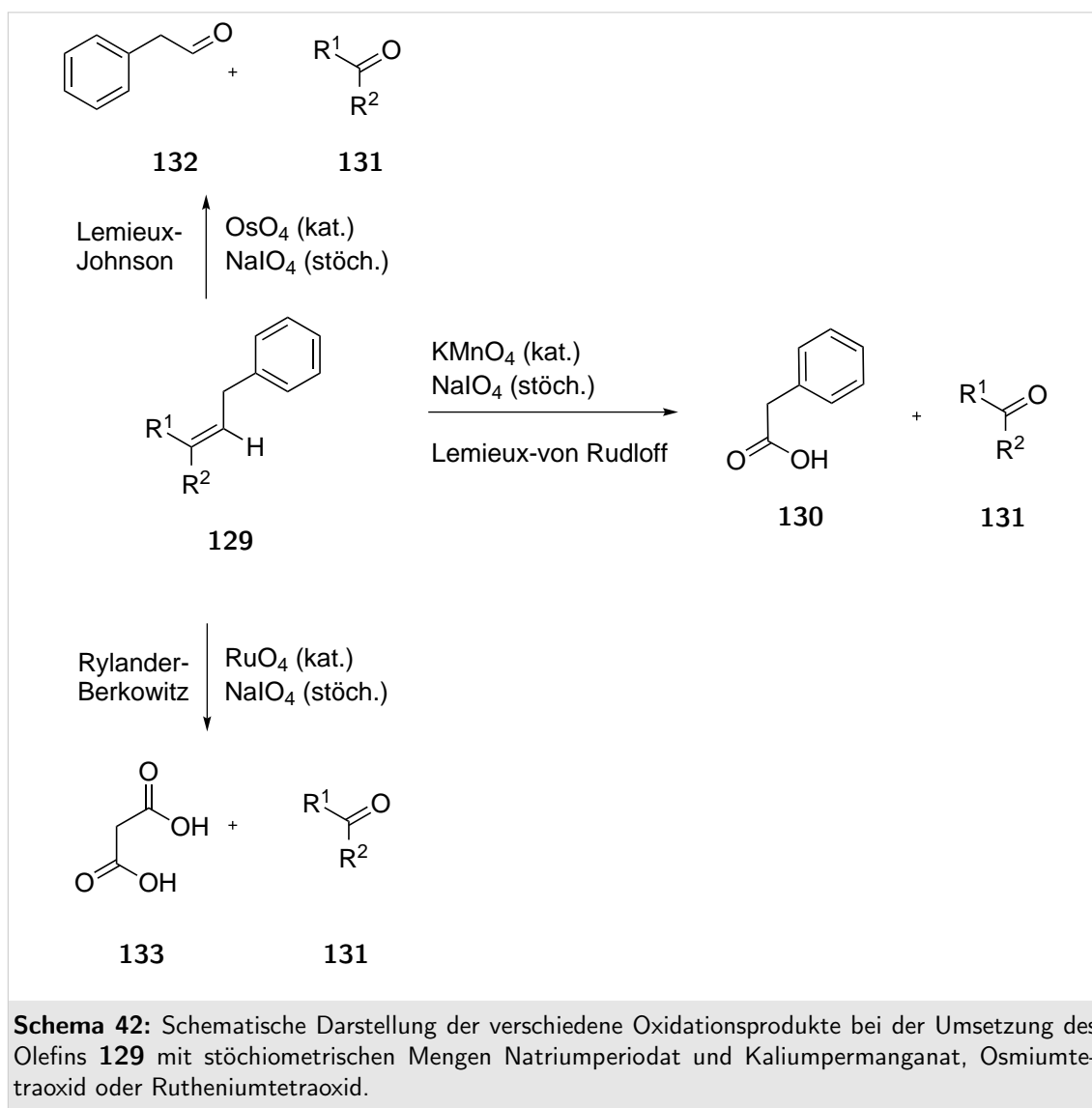
Der oxidative Abbau eines Aromaten zu einer Carbonsäure wird im Labor in der Regel auf zweierlei Art und Weise durchgeführt. Die eine Möglichkeit besteht darin, das Substrat mit einem Überschuss an Ozon umzusetzen und das entstandene Ozonid unter oxidativen Bedingungen mit Wasserstoffperoxid aufzuarbeiten. Diese Art der Synthese von Carbonsäuren aus Aromaten ist seit Mitte der 1960iger Jahre bekannt. So oxidierten beispielsweise Inouye und Sugita (2-Methylcyclopropyl)benzol (**127**) auf diesem Weg zu 2-Methylcyclopropan-carbonsäure (**128**, Schema 41).^[173]



Bekannter und auch öfter in der aktuellen Literatur zu finden ist die Oxidation eines Aromaten mit Ruthenium(VIII)oxid. Lemieux und von Rudloff berichteten im Jahr 1955 über die Oxidation von Olefinen **129** mit katalytischen Mengen Kaliumpermanganat sowie Natriumperiodat als Kooxidanz.^[174] Als Reaktionsprodukte aus der Spaltung der C,C-Doppelbindung werden je nach Substitutionsmuster Carbonsäuren **130**, bzw. Ketone (**131**, Schema 42) erhalten. Bereits 1956 publizierten Lemieux und Johnson et al. eine Modifikation dieser Oxidation. Durch den Austausch von Permanganat gegen Osmiumtetroxid erhielten sie als Oxidationsprodukte keine Carbonsäuren sondern die entsprechenden Aldehyde (**132**, Schema 42).^[163] Dies liegt daran, dass Osmiumtetroxid gegenüber Kaliumpermanganat das schwächere Oxidationsmittel ist und die entstehenden Aldehyde nicht weiter zur Carbonsäure oxidieren kann.

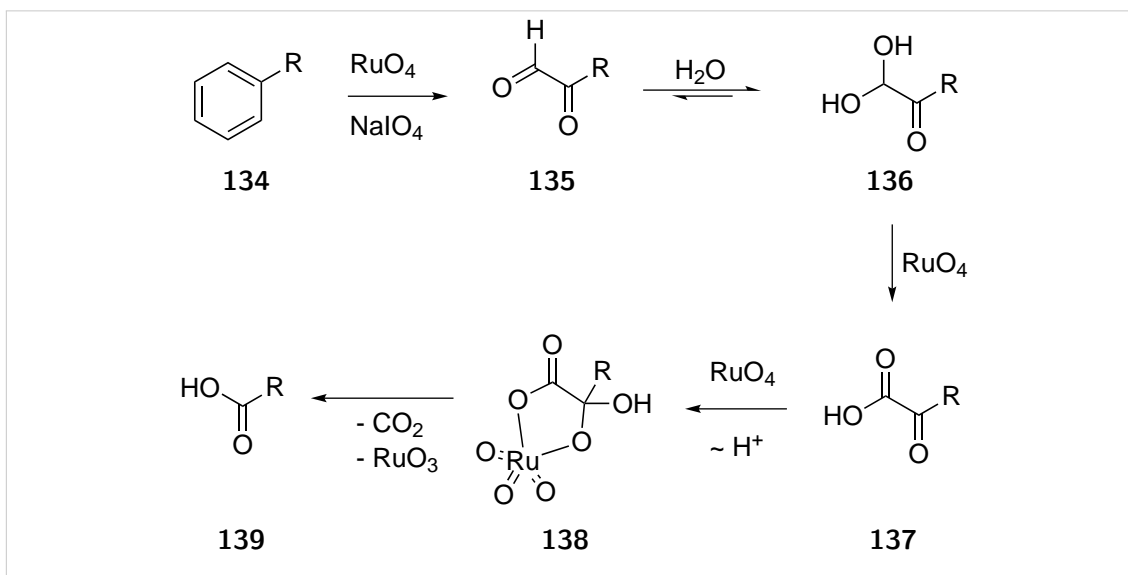
Betrachtet man das in Schema 42 beispielhaft gewählte Olefin **129**, so ist zu erkennen, dass sowohl die Oxidationskraft von Osmiumtetroxid als auch von Kaliumpermanganat nicht ausreicht, den Phenyl-Substituenten zu oxidieren.^[175] Der Abbau eines aromatischen Substituenten unter den „Lemieuxschen Bedingungen“ hingegen gelang Rylander und Berkowitz erstmals 1958, indem sie Osmiumtetroxid durch Rutheniumtetroxid ersetzten. Allerdings war es ihnen selbst nicht möglich, die entsprechenden Carbonsäuren **133** als Reaktionsprodukte dieser Oxidation zu identifizieren (Schema 42).^[176] Da RuO_4 toxisch und zusätzlich relativ teuer ist, wird es *in situ* durch Oxidation von RuCl_3 mit dem Kooxidanz NaIO_4 synthetisiert, sodass RuCl_3 nur in katalytischen Mengen eingesetzt werden muss.

Erwähnenswert im Zusammenhang mit dem Oxidationssystem $\text{RuO}_4/\text{NaIO}_4$ ist eine Arbeit von Sharpless et al. aus dem Jahr 1981. Hier konnten die Autoren zeigen, dass durch die Zugabe von Acetonitril die Ausbeuten deutlich gesteigert werden können.^[177] Dies liegt vermutlich daran, dass die als Reaktionsprodukte entstehenden Carbonsäuren Komplexe mit den reduzierten Rutheniumverbindungen bilden,



was deren Reoxidation zu RuO₄ verhindert und somit eine Deaktivierung des Katalysators zur Folge hat. Die Verwendung von Acetonitril als Kosolvenz scheint diese Komplexierung des Rutheniums zu verhindern.^[172,178]

Mechanistisch gesehen beginnt der oxidative Abbau eines Aromaten **134**, analog der oxidativen Spaltung eines Olefins, mit der Bishydroxylierung einer der aromatischen Doppelbindungen, gefolgt von einer Glykolspaltung durch das Natriumperiodat. Als Schlüsselintermediat erhält man somit einen α -Ketoaldehyd **135**, der unter den wässrigen Reaktionsbedingungen zum Aldehydhydrat **136** hydrolysiert. **136** wird nun durch RuO₄ zuerst zu der α -Ketosäure **137** und anschließend in einem weiteren Oxidationsschritt erneut durch RuO₄ zur gewünschten Carbonsäure **139** oxidiert (Schema 43).



Schema 43: Schematische Darstellung des Reaktionsmechanismus des oxidativen Abbaus eines Aromaten mit RuO_4 zu einer Carbonsäure.

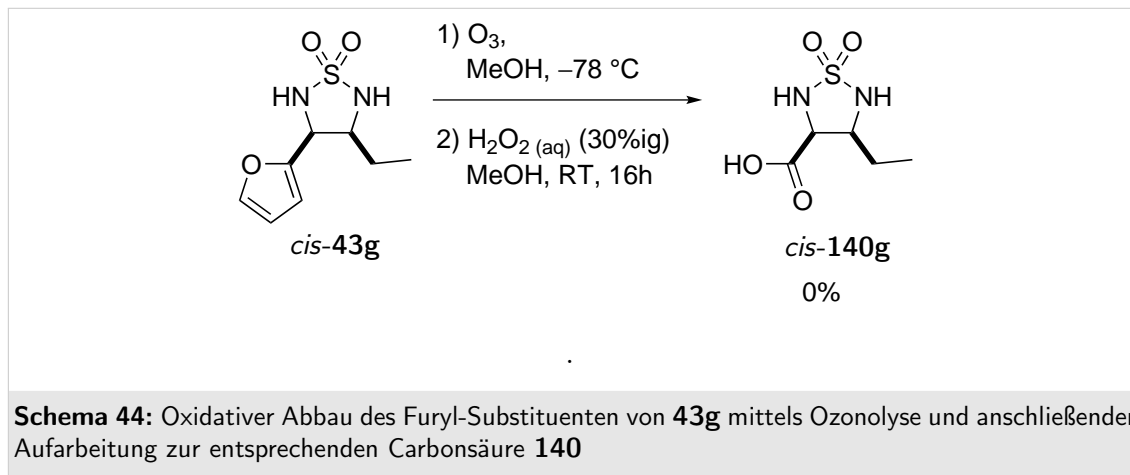
D.3.4. Oxidation 3-Aryl-4-alkyl-substituierter Thiadiazolidine

Substratauswahl Auch wenn der in Schema 43 gezeigte Mechanismus des oxidativen Abbaus eines Aromaten mit RuO_4 noch nicht bis ins kleinste Detail aufgeklärt worden ist, wird allgemein davon ausgegangen, dass die Dihydroxylierung einer Doppelbindung des Aromaten mit RuO_4 analog zur Dihydroxylierung eines Alkens mit OsO_4 verläuft. Hierbei addiert OsO_4 in einer [3+2]-Cycloaddition an die Doppelbindung.^[179] Da es sich dabei um eine elektrophile Addition handelt, erfolgt die Reaktion um so schneller, je elektronenreicher die Doppelbindung ist.^[180] Bezogen auf die Oxidation von Aromaten mittels RuO_4 bedeutet dies, dass elektronenreiche Aromaten schneller als elektronenarme reagieren sollten. Diese Vermutung konnten Kasai und Ziffer,^[181] sowie Lee und Spitzer^[182] bei ihren Arbeiten über die Oxidation verschiedener Aromaten zu Carbonsäuren mit RuO_4 bestätigen. Selbiges gilt für die Ozonolyse, deren erster Reaktionsschritt, die Bildung eines Primärozonids durch die Addition von Ozon an eine C,C-Doppelbindung, eine [1,3]-dipolare Cycloaddition ist.

Übertragen auf die Oxidation 3-Aryl-4-alkyl-substituierter Thiadiazolidine **43** heißt dies, dass die Anisyl-substituierten Thiadiazolidine **43c,d** sowie das Furan-2-yl-substituierte Thiadiazolidin **43g** am einfachsten zu oxidieren sein sollten. Besonders der Furyl-Substituent sollte relativ leicht oxidativ abbaubar sein, da die Aromatizität des Furans deutlich geringer ist als die anderer Heteroaromaten, bzw. des Benzols.^[183] So beträgt die Resonanzenergie des Benzol beispielsweise 36 kcal/mol,

die des Furans lediglich 16 kcal/mol.^[184]

Oxidation des aromatischen Substituenten mittels Ozonolyse In einem ersten Test wurde versucht, das 3-(Furan-2-yl)-4-ethylthiadiazolidin (**43g**) mittels Ozonolyse in die entsprechende Thiadiazolidin-3-carbonsäure zu oxidieren. Dazu wurde **43g** in Methanol gelöst und in Anlehnung an eine Vorschrift von Kishi et al. ozonolytisiert, da diese ebenfalls eine Furyl-Substituenten oxidierten (Schema 44).^[185]



Bei einer NMR-spektroskopischen Untersuchung des erhaltenen Rohprodukts konnte unter diesen Bedingungen zwar ein vollständiges Verschwinden der aromatischen Signale festgestellt werden. Allerdings konnte keines der Abbauprodukte identifiziert werden.

In einer zweiten Testreaktion wurde **43g** erneut mit Ozon umgesetzt, diesmal jedoch nach einer Literaturvorschrift von Klein und Steinmetz.^[186] Dazu wurde **43g** auf Kieselgel aufgezogen und am Hochvakuum getrocknet. Das Ozon wurde anschließend bei einer Temperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durch das Kieselgel geleitet, bis dieses die charakteristische Blaufärbung aufwies. Nachdem das Kieselgel mit Stickstoff gespült worden war, wurde es direkt auf eine kurze Filtersäule gegeben und mit reinem Ethylacetat eluiert. Auch bei dieser Testreaktion konnte ein vollständiger Umsatz festgestellt werden. Allerdings konnte im NMR-Spektrum erneut keine Produktbildung sondern lediglich das Entstehen nicht näher definierbarer Abbauprodukte erkannt werden.

Aufgrund der Ergebnisse dieser beiden negativen Testreaktionen zur Ozonolyse wurde von weiteren Experimenten zum Abbau des aromatischen Substituenten 3-Aryl-4-alkyl-substituierter Thiadiazolidine mittels Ozonolyse abgesehen.

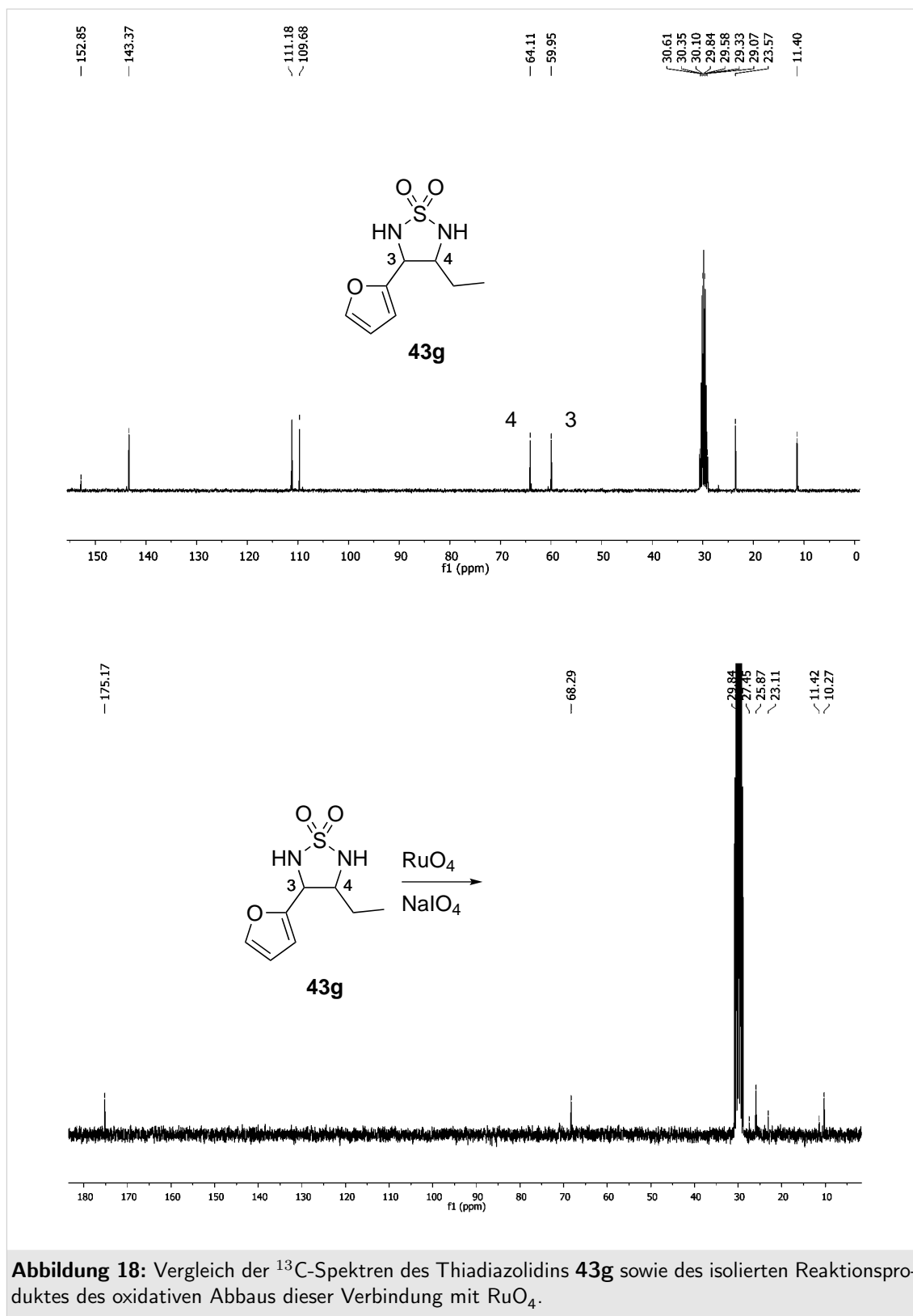
Oxidationen mittels Rutheniumtetroxid Auch bei den Oxidationsversuchen mit RuO_4 wurde aufgrund der zu erwartenden besseren Reaktivität zuerst auf das 3-(Furan-2-yl)-substituierte Thiadiazolidin **43g** zurückgegriffen. Dazu wurde **43g** unter den „klassischen Bedingungen“ nach Sharpless et al. in einem zweiphasigen Lösungsmittelgemisch aus $\text{CCl}_4/\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (2/3/2) umgesetzt. Nach einer Stunde Reaktionszeit konnte kein Edukt mehr mittels DC-Analyse festgestellt werden. Da der erste Schritt des oxidativen Abbaus, die Dihydroxylierung einer aromatischen Doppelbindung, aufgrund der Aufhebung der Aromatizität vermutlich der geschwindigkeitsbestimmende Schritt dieser Reaktion ist, wurde die Reaktion abgebrochen. Bei der anschließenden NMR-spektroskopischen Untersuchung des Rohprodukts konnten in den Spektren keine aromatischen Signale mehr nachgewiesen werden. Besonders auffällig war jedoch, dass im ^{13}C NMR-Spektrum zwar das Signal einer möglichen Säurefunktion bei 175 ppm, jedoch kein Hinweis auf das gewohnte Thiadiazolidin-Fragment zu finden war.

Charakteristische Signale im ^{13}C NMR-Spektrum der Thiadiazolidine **43** sind die beiden Kohlenstoffatome in 3- und 4-Position des Thiadiazolrings, die, je nach Substitutionsmuster, bei Werten um ca. 60 ppm[†] liegen (Abbildung 18, oberes Spektrum). Im Spektrum der oben beschriebenen Umsetzung konnte jedoch nur ein Signal in diesem Bereich festgestellt werden (Abbildung 18, unteres Spektrum). Dies spricht entweder für eine Fragmentierung des Thiadiazolidin-Rings oder aber für das Entstehen einer Verbindung, die der in Abbildung 19 gezeigten Verbindung **141** entspricht bzw. ähnelt. Neben diesem Oxidationsprodukt, welches mit 70 Massenprozent bezogen auf die Einwaage des Eduktes anfiel, konnte kein anderes Reaktionsprodukt identifiziert werden, sodass angenommen werden musste, dass Thiadiazolidine **43** unter diesen stark oxidativen Bedingungen nicht stabil sind.

Um diese Vermutung zu überprüfen, wurden weitere 3-Aryl-4-alkyl-substituierte Thiadiazolidine mit $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ umgesetzt, wobei hier ebenfalls auf Thiadiazolidine zurückgegriffen wurde, die mit elektronenreichen Aromaten substituiert waren. Als Variante wurde dabei in einigen Versuchen nach einer Vorschrift von Boger et al. das sehr teure und toxische CCl_4 durch Ethylacetat ersetzt (Tabelle 25).^[187]

In den ersten Experimenten (Einträge 1-3) wurde versucht, den Anisylrest der Thiadiazolidine **43c,d** oxidativ zur Carbonsäure zu demaskieren. Analog zu der Umsetzung des Furyl-substituierten Thiadiazolidins **43g** konnten aber auch bei diesen

[†]interner Standard: TMS



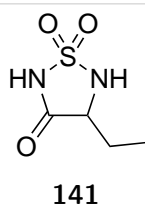
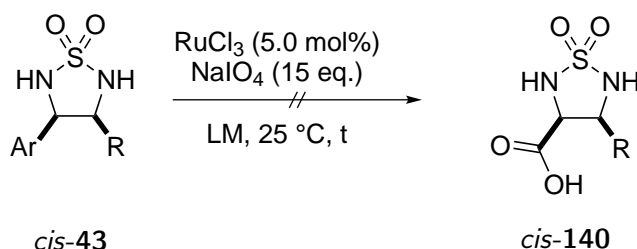


Abbildung 19: Mögliches Reaktionsprodukt der Oxidation des Furyl-substituierten Thiadiazolidins **43g** mit RuO₄.

Reaktionen keine Bildung des gewünschten Produktes, sondern lediglich das Entstehen undefinierbare Abbauprodukte nachgewiesen werden.

Bezogen auf die Reaktionsdauer ist anzumerken, dass hier eine Reaktionszeit von 48 Stunden nötig war, um einen vollständigen Umsatz des Eduktes zu erhalten. Diese längere Reaktionszeit bestätigt die bereits erwähnte Abhängigkeit der Reaktivität von der elektronischen Struktur des Aromaten.

Tabelle 25: Experimente zum oxidativen Abbau des aromatischen Substituenten in 3-Aryl-4-alkyl substituierten Thiadiazolidinen **43**.



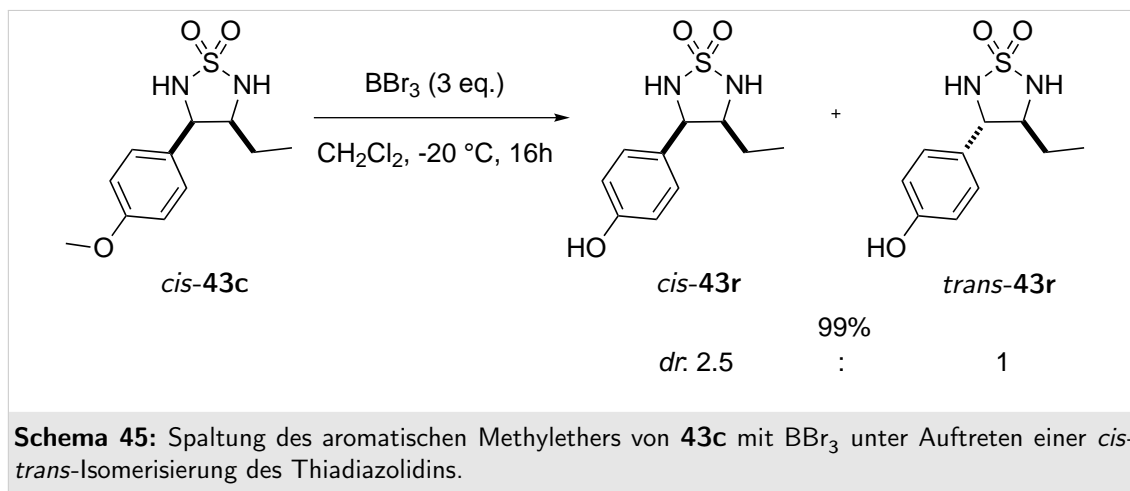
Nr.	Produkt	Ar	R	LM	t (h)
1	140c	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Et	CCl ₄ /CH ₃ CN/H ₂ O 2/2/3	48
2	140c	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Et	EtOAc/CH ₃ CN/H ₂ O 1/1/8	48
3	140d	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>i</i> Pr	EtOAc/CH ₃ CN/H ₂ O 1/1/8	48
4 ^a	140r	<i>p</i> -HOC ₆ H ₄	Et	EtOAc/CH ₃ CN/H ₂ O 1/1/8	5

^a Edukt als Diastereomergemisch eingesetzt.

Als dritte Verbindung wurde das 3-(4-Hydroxyphenyl)-4-ethyl-thiadiazolidin (**43r**, Schema 45) synthetisiert, um ein Thiadiazolidin zu erhalten, dessen aromatischer Substituent elektronenreicher und somit reaktiver als ein Anisyl- jedoch unreaktiver als ein Furyl-Rest ist.

Die Synthese des Thiadiazolidins **43r** erfolgte dabei aus dem Anisyl-substituierten

Thiadiazolidin **43c** durch Spaltung des aromatischen Ethers mit BBr_3 .^[188] Als Produkt wurde in nahezu quantitativer Ausbeute das gewünschte Thiadiazolidin **43r** erhalten, welches allerdings als 2.5:1 Gemisch der *cis*- und *trans*-Diastereomere anfiel (Schema 45). Somit ist an dieser Stelle anzumerken, dass eine Isomerisierung von **43** ebenfalls mit Lewis-Säuren möglich ist.



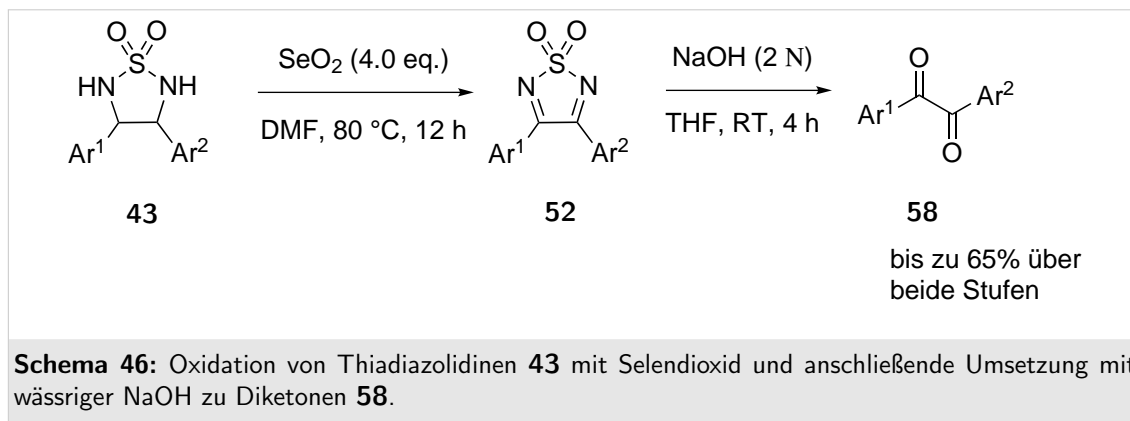
Bei der Oxidation des Isomerengemischs des Thiadiazolidins **43r** wurde ebenfalls Tetrachlorkohlenstoff als Lösungsmittel durch Ethylacetat ersetzt, wobei nach 5 Stunden ein vollständiger Umsatz festgestellt werden konnte. Trotz der offensichtlich deutlich leichteren Oxidierbarkeit des Hydroxyphenyl-Substituenten gegenüber dem Anisylrest, konnten auch bei dieser Reaktion kein eindeutiges Produkt identifiziert werden (Eintrag 4, Tabelle 25).

Analyse der Oxidation 3-Aryl-substituierter Thiadiazolidine Sowohl die Versuche zur Ozonolyse als auch zur Oxidation des aromatischen Substituenten von **43** mit RuO_4 führten lediglich zur Bildung undefinierbarer Abbauprodukte. Dies legt die Vermutung nahe, dass das Thiadiazolidin-Fragment möglicherweise nicht oxidationsbeständig genug ist, um diese doch stark oxidativen Reaktionsbedingungen zu tolerieren. Besonders das bei der Ozonolyse der Verbindung **43g** isolierte Oxidationsprodukt spricht sehr für diese Vermutung.

Diese Beobachtung deckt sich mit einem in der Literatur veröffentlichten Ergebnis zur Oxidation von Thiadiazolidinen. Hier berichteten Pansare und Malusare über die Synthese von α -Diketonen **58** durch Oxidation aus Diaryl-substituierten Thiadiazolidinen mittels Selendioxid (Schema 46).^[189]

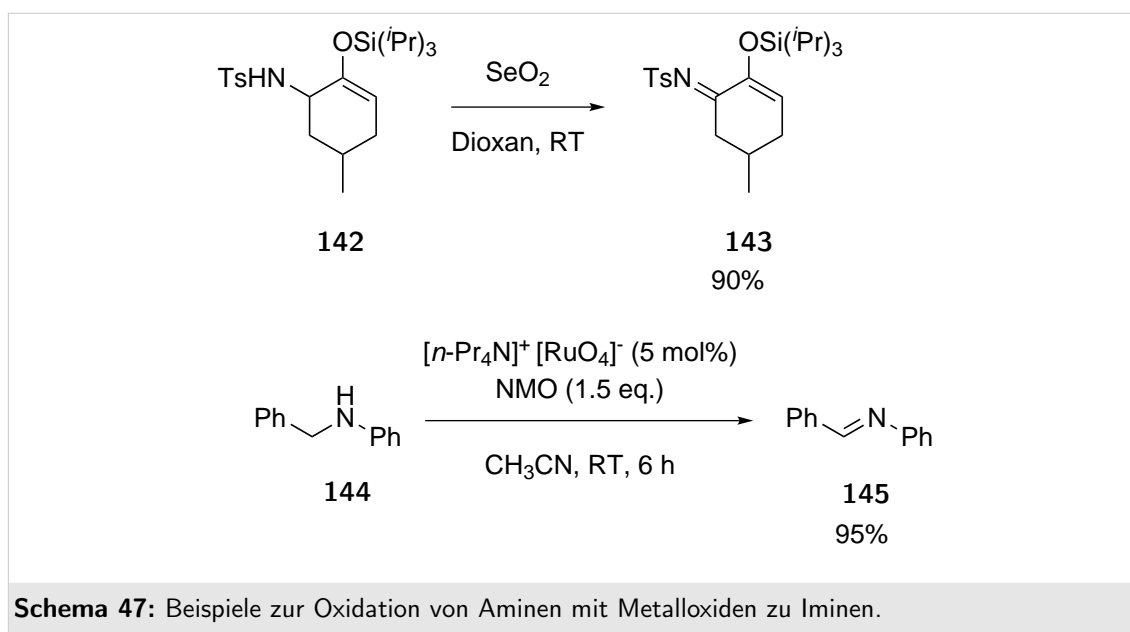
Der Mechanismus dieser Reaktion konnte von Pansare und Malusare nicht genau

aufgeklärt werden. Die Autoren postulieren jedoch als Oxidationsprodukte der Thiadiazolidine mit SeO_2 die entsprechenden Thiadiazole **52**, die anschließend zu Diketonen **58** hydrolysiert werden (Schema 46).



Diese Arbeit von Pansare und Malusare zeigt, dass Thiadiazolidine durchaus oxidationsempfindliche Verbindungen sind und somit bei den in diesem Kapitel erwähnten Reaktionen vermutlich eine Oxidation des Thiadiazolidin-Fragments schneller als die Oxidation des aromatischen Substituenten erfolgte.

Weiter Hinweise darauf, dass eine Oxidation der Thiadiazolidine erfolgt sein könnte, liefern Arbeiten von Magnus und Mugrage bzw. Goti und Romani. Magnus und Mugrage oxidierten das *N*-Tosylamin **142** ebenfalls mit Selendioxid zu dem *N*-Tosylimin **143** (Schema 47).^[190] Eine Oxidation von Aminen mit Rutheniumoxid

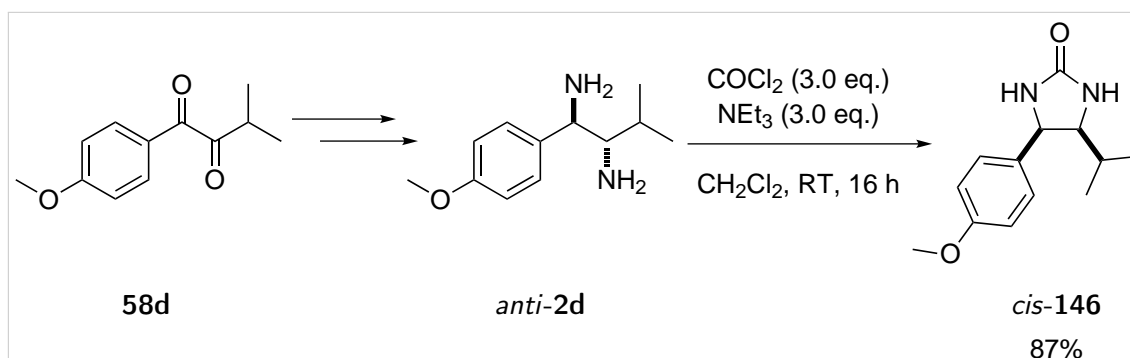


beschrieben Goti und Romani, die Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP) als

Oxidationsmittel zur Oxidation sekundärer Amine **144** zu Iminen **145** verwendeten (Schema 47).^[191] Bedenkt man, dass die Oxidationskraft des Perruthenat-Anions deutlich geringer als die des Rutheniumtetraoxids ist,^[192,193] so ist durchaus denkbar, dass eine Oxidation der Thiadiazolidine **43** durch RuO_4 erfolgen kann.

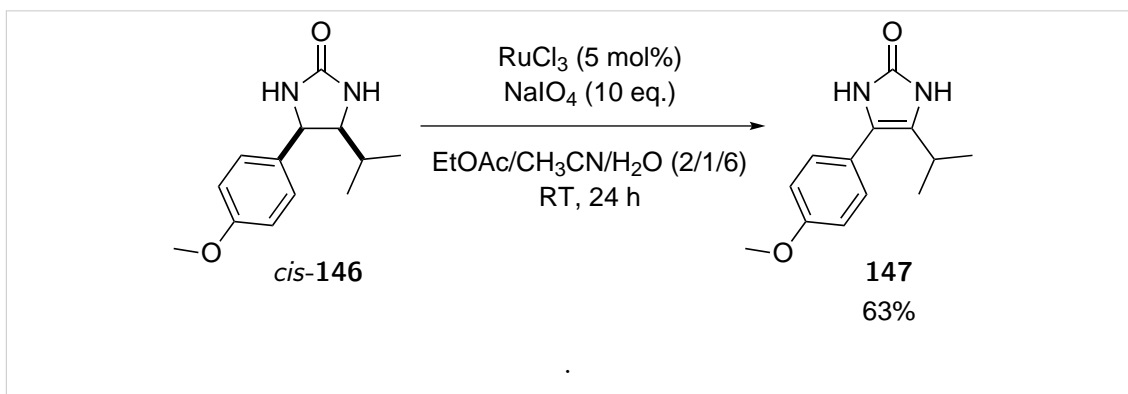
Oxidation eines Imidazolidin-2-ons Die Vermutung, dass bei den oben beschriebenen Umsetzungen der Thiadiazolidine **43** mit RuO_4 eine Oxidation des Thiadiazolidin-Fragmentes erfolgte, konnte indirekt durch ein weiteres Experiment untermauert werden. Aufgrund der gerade geschilderten negativen Ergebnisse bei der Umsetzung 3-Aryl-substituierter Thiadiazolidine **43** mit RuO_4 wurde der Abbau eines aromatischen Substituenten ebenfalls an einem Imidazolidinon getestet.

Imidazolidinone sind cyclische Harnstoffderivate und strukturell eng mit den Thiadiazolidinen verwandt. Die Synthese des für diesen Versuch verwendeten 3-(4-Methoxyphenyl)-4-isopropyl-1,2,5-imidazolidin-2-ons (**146**) erfolgte durch Umsetzung des entsprechenden Diamins **2d** mit Phosgen (Schema 48). **2d** wurde dabei nach der in dieser Arbeit beschriebenen Synthesemethode aus dem Diketon **58d** erhalten.



Schema 48: Synthese des Imidazolidinons **146** aus dem Diketon **58d**

Der eigentliche Versuch zum oxidativen Abbau des Anisylrestes von **146** mit RuO_4 wurde unter den selben Reaktionsbedingungen durchgeführt, wie zuvor die Oxidationen der Thiadiazolidine. Aus Gründen der Löslichkeit musste jedoch der Anteil an Ethylacetat erhöht werden. Nach Aufarbeitung der Reaktion stellte sich heraus, dass statt des gewünschten 3-Carboxy-1,2,5-imidazolidin-2-ons das entsprechende 1*H*-Imidazol-2-on **147** erhalten wurde (Schema 49).



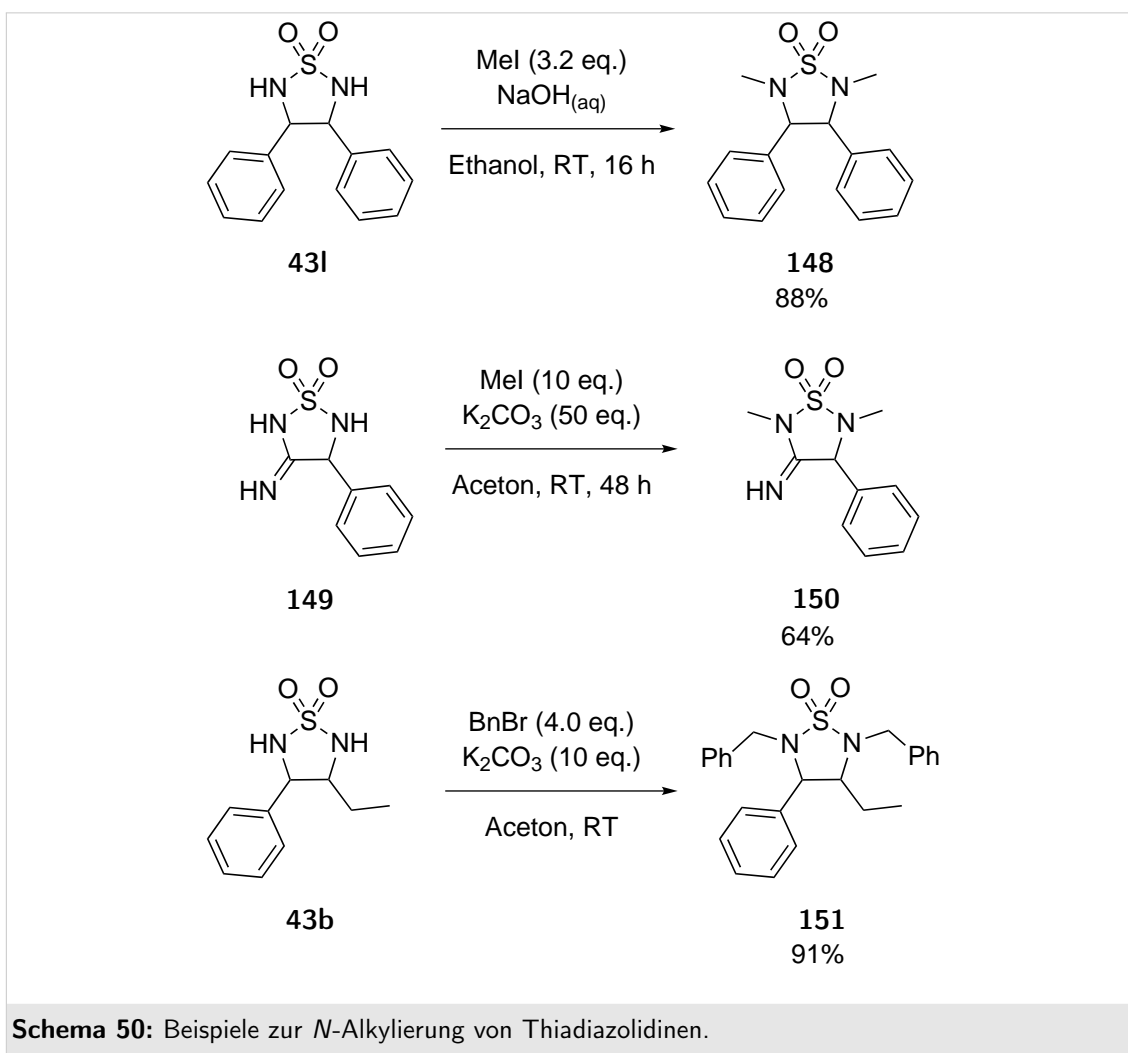
Schema 49: Ergebnis der Umsetzung des Imidazolidinons **146** mit RuO_4

Dieser Versuch war insofern wertvoll, da im Gegensatz zur Umsetzung der Thiadiazolidine mit RuO_4 keine Zersetzung auftrat, sondern ein einheitliches Reaktionsprodukt isoliert und identifiziert werden konnte. Es ist deutlich zu erkennen, dass eine Oxidation des Imidazolidinons auftrat. Mechanistisch gesehen erfolgte wahrscheinlich ebenfalls, wie im vorherigen Abschnitt bereits für die Thiadiazolidine postuliert, eine Oxidation der C,N-Einfachbindung zum Imin, welches dann in das in Schema 49 gezeigte Enamin tautomerisierte.

D.3.5. Oxidation *N,N'*-dialkylierter 3-Aryl-4-alkylthiadiazolidine

Betrachtet man die Ergebnisse der in den Schemata 46 und 47 gezeigten Oxidationen, so fällt auf, dass es sich immer um die Oxidation sekundärer Amide handelt. Diese Tatsache führte zu der Fragestellung, ob möglicherweise die freien NH-Funktionen von **43** für die Oxidationsanfälligkeit verantwortlich sein könnten. Um diese Hypothese zu testen, wurden 3-Aryl substituierte Thiadiazolidine oxidiert, bei denen eine bzw. beide Amidfunktionen zuvor alkyliert worden waren.

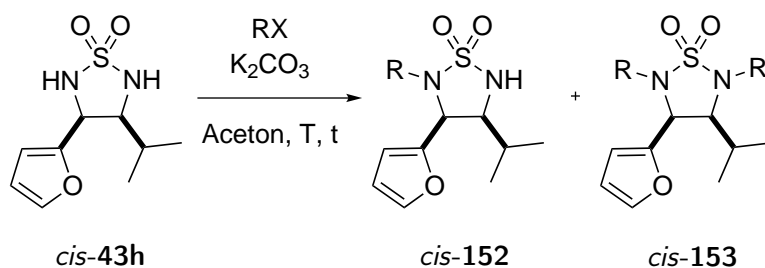
***N*-Alkylierung von Thiadiazolidinen** Die *N*-Alkylierung von Thiadiazolidinen wurde bereits von J. B. Wright 1964 im Rahmen seiner mehrfach erwähnten Arbeiten zu Thiadiazol- und Thiadiazolidinen am Beispiel der Methylierung des 3,4-Diphenylthiadiazolidins (**431**) beschrieben. Hierbei verwendete Wright wässriges NaOH als Base, Ethanol als Lösungsmittel sowie Methyljodid als Elektrophil (Schema 50). Als Produkt erhielt er das zweifach-methylierte Thiadiazolidin **148**.^[64] Kohn et al. hingegen benutzten bei der Alkylierung des 3-Iminothiadiadiazolidins **149** Kaliumcarbonat als Base bei einer Reaktionsführung in Aceton (Schema 50).^[194]



Li-Böhmer probierte im Rahmen ihrer bereits erwähnten Dissertation beide Varianten zur Alkylierung des Thiadiazolidins **43b** aus, konnte jedoch nur bei der Verwendung von Kaliumcarbonat als Base befriedigende Ausbeuten erzielen,^[10] weshalb in dieser Arbeit ebenfalls auf diese Reaktionsvariante zurückgegriffen wurde. Die Ergebnisse der durchgeführten Alkylierungen sind in Tabelle 26 dargestellt.

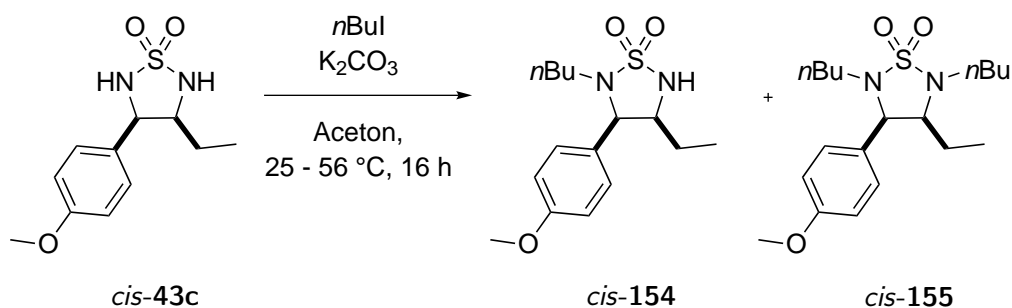
Wie aus den Einträgen 1-3, Tabelle 26 zu erkennen ist, erfolgt die Alkylierung bevorzugt an der Amidfunktion, an der sich in β -Position der elektronenreiche aromatische Substituent befindet. Dies ist entweder das Resultat einer erhöhten Elektronendichte an dieser Amidfunktion oder aber eines Koordinationseffektes mit dem aromatischen Substituenten.

Eine weitere Betrachtung der Alkylierung von Thiadiazolidinen **43** erfolgt in dem Kapitel D.4 zur orthogonalen Schützung von **43**.

Tabelle 26: Ergebnisse zur *N*-Alkylierung von Thiadiazolidinen **43**.

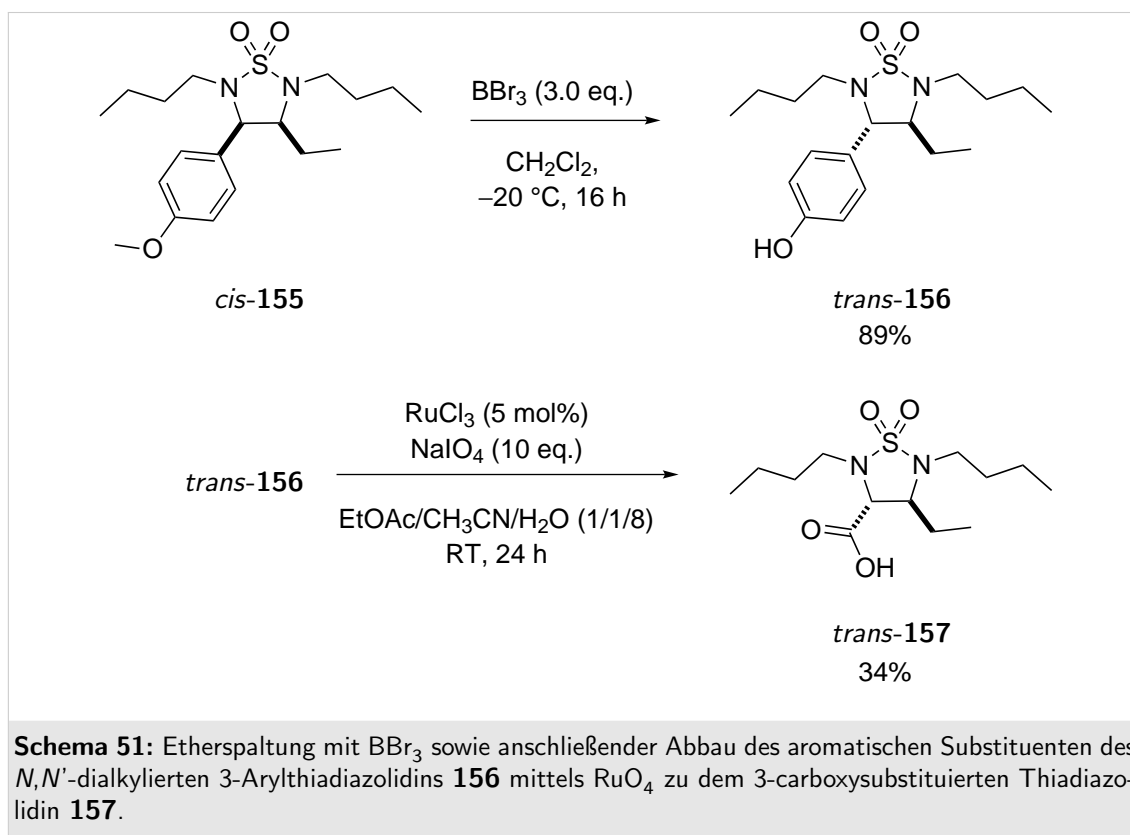
Nr.	RX	Produkt	K ₂ CO ₃	T (°C)	t (h)	152 (%) ^a	153 (%) ^a
1	<i>n</i> PentBr (2.0 eq.)	152a	3.0 eq.	25	30	6	0
2	<i>n</i> PentBr (6.0 eq.)	152a	9.5 eq.	25 - 56	56	71	2
3 ^b	BnCl (1.2 eq.)	152b	3.0 eq.	25	40	75	0

^a Isolierte Ausbeuten. ^b Zugabe von 1.2 Äquivalenten NaI (Finkelstein-Reaktion).



Nr.	RX	K ₂ CO ₃	T (°C)	t (h)	154 (%)	155 (%)
4	<i>n</i> BuI (4.0 eq.)	10 eq.	25 - 56	17	0	96

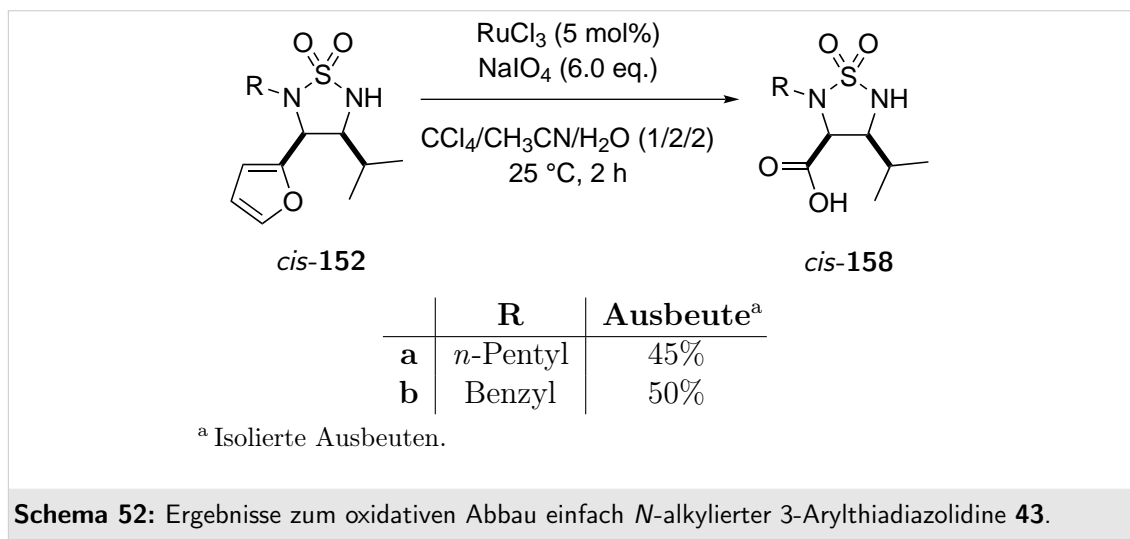
Oxidation *N*-Alkylierter 3-Arylthiadiazolidine Aufgrund der bereits angesprochenen besseren Oxidierbarkeit elektronenreicher Aromaten wurde der Anisylrest des doppelt butylierte Thiadiazolidins **155** vor der Oxidation wie in Schema 45 beschrieben mit BBr_3 zum entsprechenden 4-Hydroxyphenylthiadiazolidin **156** gespalten. Dabei wurde die Reaktionszeit so gewählt, dass die ebenfalls auftretende Isomerisierung vollständig verlief und somit lediglich das *trans*-substituierte Thiadiazolidin erhalten wurde. Die anschließende Oxidation mit $\text{RuO}_4/\text{NaIO}_4$ lieferte das 3-Carboxy-substituierte Thiadiazolidin **157** nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung in einer Ausbeute von 34% (Schema 51).



Da aufgrund der im vorherigen Absatz beschriebenen Alkylierungsversuche ebenfalls die monoalkylierten Thiadiazolidine **152a** und **152b** zur Verfügung standen, wurden an diesen Verbindungen ebenfalls Versuche zum oxidativen Abbau des aromatischen Substituenten durchgeführt.

In einem ersten Versuch konnte das monopentylierte Thiadiazolidin **152a** in einer Ausbeute von 45% unter den „klassischen Bedingungen“ nach Sharpless et al. zu dem gewünschte 3-Carboxythiadiazolidin oxidiert werden (Eintrag 1, Schema 52). Das *N*-benzylierte Thiadiazolidin **152b** konnte unter den gleichen Bedingungen in

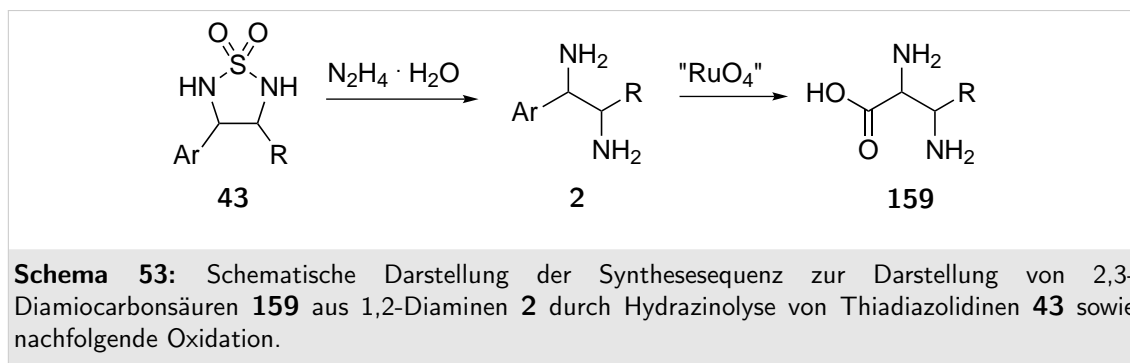
einer Ausbeute von 50% oxidiert werden.



D.3.6. Oxidation von 1-Aryl-1,2-diaminen

In den vorherigen beiden Kapiteln D.3.4 und D.3.5 wurden die Ergebnisse zum oxidativen Abbau des aromatischen Substituenten von 3-Arylthiadiazolidinen mit RuO_4 im Rahmen der Synthese von 2,3-Diaminocarbonsäuren vorgestellt. Die erhaltenen 3-Carboxythiadiazolidine stellen dabei unmittelbare Vorläuferverbindungen von 2,3-Diaminocarbonsäuren dar, da lediglich der Thiadiazolidinring noch mit Hydrazin gespalten werden muss.^[10]

Eine alternative Synthese von 2,3-Diaminocarbonsäuren besteht darin, zuerst die 3-Aryl-substituierten Thiadiazolidine **43** mit Hydrazin zu Diaminen **2** abzubauen und dann eine RuO_4 -Oxidation des aromatischen Substituenten durchzuführen. (Schema 53).



Ein Problem dieser Reaktionssequenz ist in der Aufarbeitung der RuO₄-Oxidation zu sehen. 2,3-Diaminocarbonsäuren liegen genau wie Aminosäuren bei pH 7 als Zwitterionen vor. Generell sollte die Löslichkeit von 2,3-Diaminocarbonsäuren in Wasser aufgrund der zweiten Aminofunktion und des somit deutlich polarereren Charakters noch besser als die von Aminosäuren sein. Dies birgt die Gefahr, dass die nach dem oxidativen Abbau des Aromaten erhaltenen 2,3-Diaminocarbonsäuren **159** nicht mehr aus der wässrigen Phase der Reaktionslösung extrahiert werden könnten. Auch die Möglichkeit eines basisch-sauren Trennungsgangs — sowohl im basischen als auch sauren Milieu liegen Aminosäuren ionisch vor — sowie einer säulenchromatographischen Aufreinigung würde entfallen.

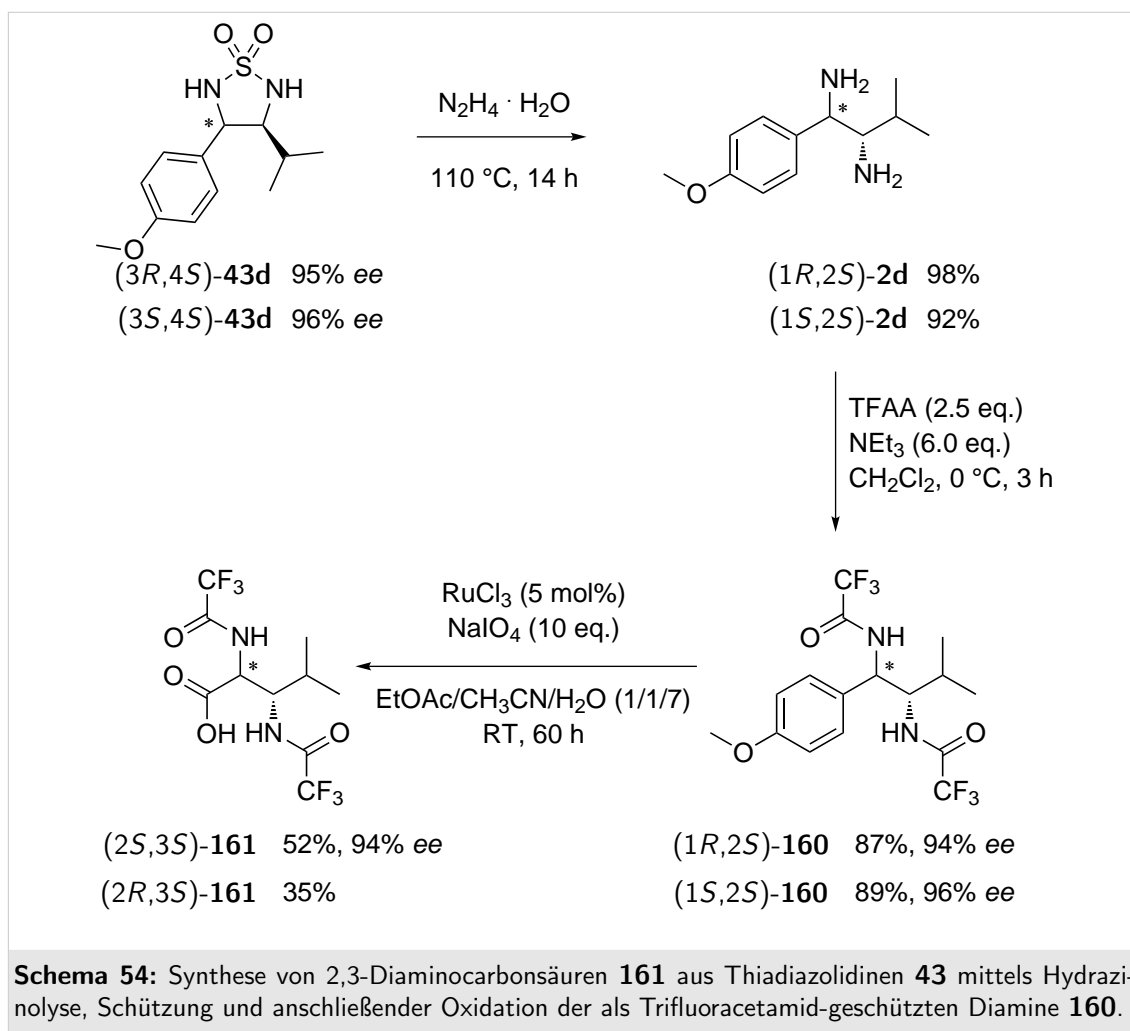
Um dieses mögliche Problem im Vorfeld zu umgehen, wurden beide Aminofunktionen von **2** nach der Hydrazinolyse der Thiadiazolidine **43** zuerst als Trifluoracetamide **160** geschützt, bevor der Aromat zur geschützten Carbonsäure **161** demaskiert wurde.

Die Wahl fiel dabei auf eine Trifluoracetamid-Schützungsgruppe, da die Schutzgruppe leicht aufzubringen ist und eine Entschützung im basischen Milieu unter relativ milden Bedingungen möglich ist. Das Aufbringen der Schutzgruppe erfolgte dabei in Anlehnung an eine Vorschrift von Romo und Moussa mit TFAA und NEt₃ in Dichlormethan.^[195]

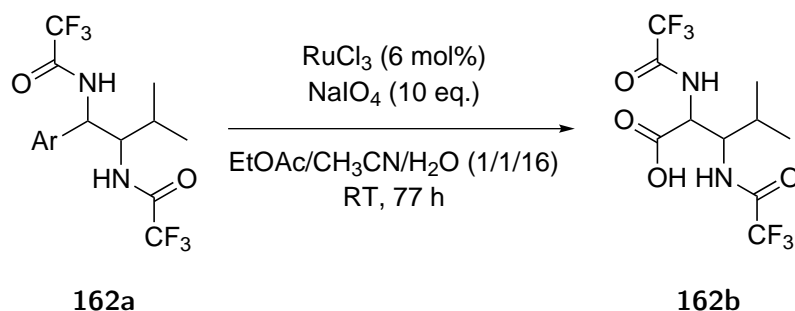
Die sich somit ergebende Reaktionssequenz ist beispielhaft mit enantiomerenreinem 3-(4-Methoxyphenyl)-4-isopropylthiadiazolidin (**43d**) durchgeführt worden (Schema 54), um zu untersuchen, ob der *ee* während dieser Reaktionssequenz erhalten bleibt. Dabei wurde sowohl das *cis*- als auch das *trans*-konfigurierte Thiadiazolidin **43d** als Startmaterial verwendet.

Wie aus Schema 54 ersichtlich ist, ist sowohl die Hydrazinolyse von **43d** zu dem Diamin **2d** als auch dessen Schützungsgruppe mit TFAA zu **160** in sehr guten Ausbeuten möglich. Die anschließende Oxidation der Trifluoracetamide **160** mit RuO₄ zu 2,3-Diaminocarbonsäuren **161** war ebenfalls erfolgreich, allerdings lediglich in einer Ausbeute von 52% für die *syn*- bzw. 35% für die *anti*-konfigurierte Diaminosäure. Der Unterschied in den Ausbeuten des oxidativen Abbaus ist vermutlich auf die jeweils gewählte Aufarbeitung zurückzuführen. Während im Falle der *syn*-konfigurierten Diaminosäure (**2S,3S**)-**161** nach einem basisch-sauren Trennungsgang eine säulenchromatographische Aufreinigung erfolgte, wurde im Falle der *anti*-konfigurierten Diaminosäure (**2S,3R**)-**161** nach dem basisch-sauren Trennungsgang

die erhaltene Lösung über Aktivkohle/Celite filtriert. Hierbei wurde möglicherweise ein Teil des Produktes von der Aktivkohle absorbiert, da kein plausibler Grund erkennbar ist, warum die Oxidation des *anti*-konfigurierten Diamins schlechtere Ergebnisse liefern sollte als die des *syn*-konfigurierten.



Friedrich Bönisch konnte zwar im Rahmen seiner Bachelorarbeit, die im Zuge dieser Dissertation entstand, zeigen, dass die mit elektronenreichen Aromaten substituierten Trifluoroacetamide **164** und **165** mit einer besseren Ausbeute zu den entsprechenden 3-Carboxysubstituierten Thiadiazolidinen abgebaut werden können (Tabelle 27).^[196] Allerdings gelang die Transferhydrierung der entsprechenden Thiadiazole nur mit unbefriedigenden Enantiomerenüberschüssen.

Tabelle 27: Von Boenisch erzielte Ausbeuten bei der RuO₄-Oxidation elektronenreicher Aromaten.^[196]

Nr.	Produkt	Ar	Ausbeute (%) ^a
1	163a	3,4,5-Trimethoxyphenyl	66
2	163b	3,4-Methylenedioxyphenyl	60

^a Isolierte Ausbeuten.

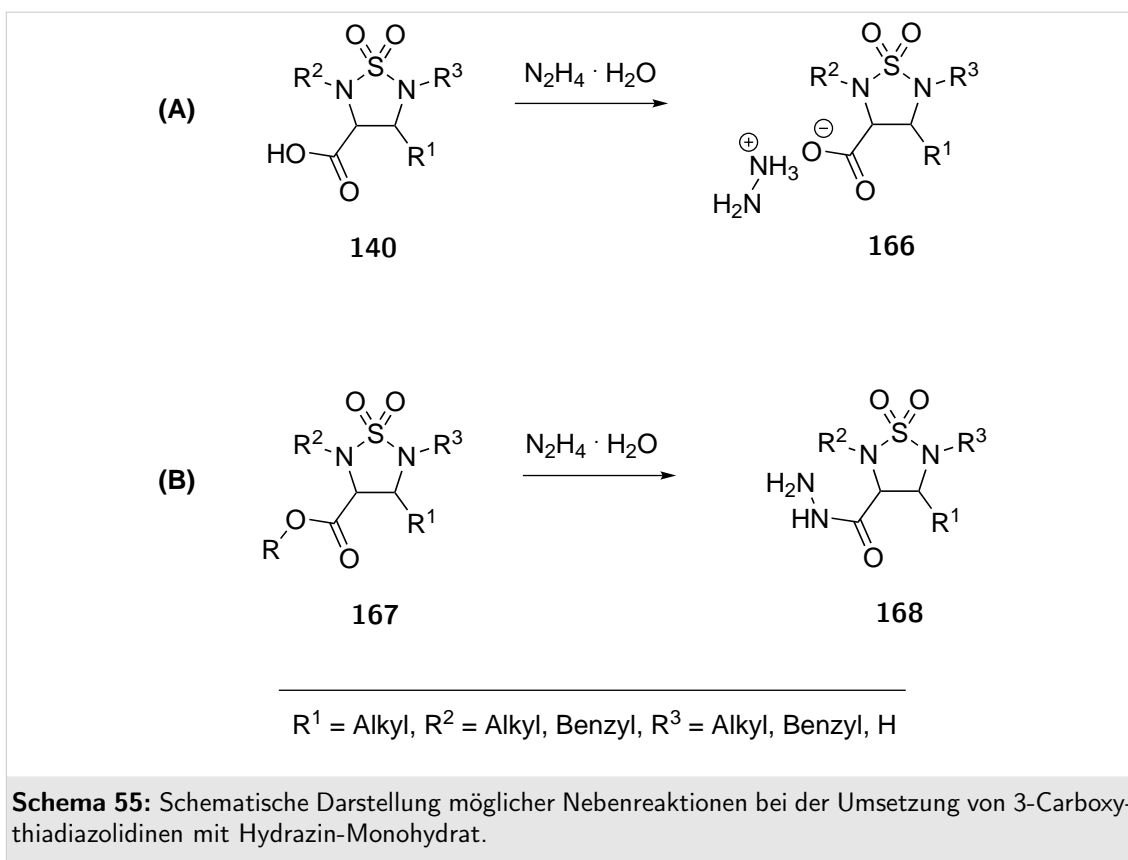
D.3.7. Zusammenfassung und Analyse

Vergleich der Oxidation von Thiadiazolidinen mit der von Diaminen In diesem Kapitel D.3 konnte gezeigt werden, dass die Darstellung enantiomerenreiner 2,3-Diaminocarbonsäuren **159** aus Diketonen/Thiadiazolen erfolgreich durchgeführt werden konnte. Mit einer Ausbeute von 52% lieferte die Oxidation des *syn*-konfigurierten Diamins **160** das beste Ergebnis. Die bei den Umsetzungen der *N*-alkylierten Thiadiazolidine mit RuO₄ erreichten Ausbeuten von 45 bzw. 50% sind nur geringfügig schlechter. Diese Vergleichbarkeit der Ausbeuten bei der Oxidation legt die Vermutung nahe, dass beide Reaktionsvarianten zur Synthese von 2,3-Diaminocarbonsäuren gleichwertig anwendbar sind. Eine genauere Analyse der jeweiligen Reaktionssequenzen zeigt jedoch, dass dies nicht der Fall ist.

Betrachtet man die in Schema 54 gezeigte Reaktionsabfolge, so sind ausgehend von den Thiadiazolidinen drei Stufen (Hydrazinolyse, Trifluoracetamid-Schützung und Oxidation) notwendig, um zu 2,3-Diaminocarbonsäuren zu gelangen. Wählt man die Sequenz, bei der der oxidative Abbau des aromatischen Substituenten auf der Stufe der geschützten Thiadiazolidine erfolgt, so wäre der nächste logische Reaktionsschritt nach der Oxidation des Aromaten die Hydrazinolyse der *N*-alkylierten 3-Carboxy-thiadiazolidine. Gerade dieser Reaktionsschritt wirft jedoch einige Fragen auf.

Carbonsäuren sind dafür bekannt, mit Hydrazin die entsprechenden Hydrazin-Salze

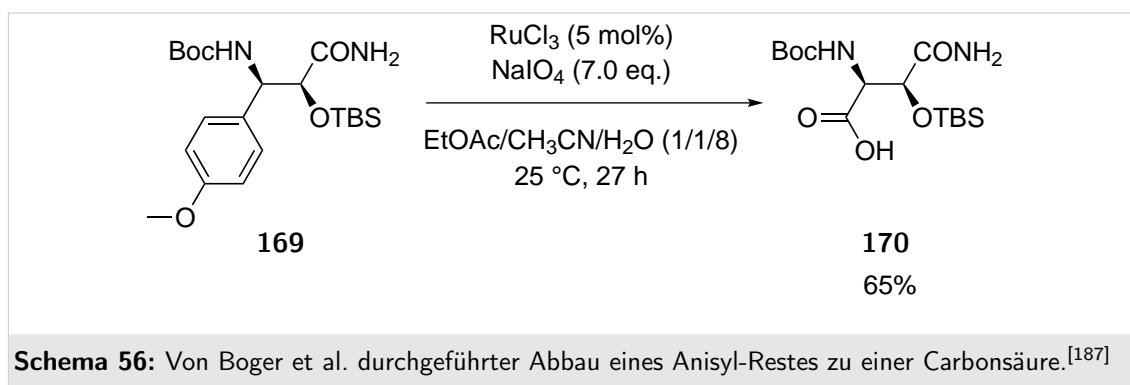
zu bilden.^[197, 198] Selbiges ist auch bei der Umsetzung 3-Carboxy-substituierter Thiadiazolidine **140** mit Hydrazin zu erwarten (Schema 55, (A)). Somit müssten diese nach der erfolgten Hydrazinolyse erst wieder in die Carbonsäuren überführt werden. Eine Schützung der Carboxyfunktion, beispielsweise als Ester oder Amid scheidet ebenfalls aus, da sowohl Carbonsäureester als auch -amide bereits bei Raumtemperatur mit Hydrazin-Monohydrat zu Carbonsäurehydraziden **168** reagieren (Schema 55, (B)).^[199] Dies hat zur Folge, dass die Ringöffnung der Thiadiazolidine nicht mittels Hydrazin, sondern beispielsweise durch die Umsetzung mit Ethylendiamin erfolgen müsste.^[78]



Ein weiteres Problem stellt die Entschützung der Aminofunktionen dar. Die zuvor aufgebrauchten Alkylgruppen sind nur unter äußerst harschen Reaktionsbedingungen wieder abspaltbar. Andere Schutzgruppen kommen jedoch aufgrund der stark oxidativen Bedingungen während der Umsetzung mit RuO_4 sowie der Umsetzung mit starken Nukleophilen bei der anschließenden Ringöffnung nicht in Frage. Diese aufgezeigten Probleme haben zur Folge, dass der oxidative Abbau des aromatischen Substituenten auf der Stufe der Diamine dem Abbau auf der Stufe der Thiadiazolidine vorzuziehen ist.

Kommentar zu den Ausbeuten der Umsetzungen mit RuO_4 Die in dieser Arbeit vorgestellte Synthesemethode vicinaler Diamine und Diaminocarbonsäuren aus Diketonen überzeugt unter anderem aufgrund der durchweg sehr guten Ausbeuten, die bei den jeweiligen Stufen erzielt werden. Dies lässt die eher schlechte Ausbeute von 52% bei der Oxidation des Diamins **160** als sehr unbefriedigend erscheinen und soll aus diesem Grund an dieser Stelle kommentiert werden.

Die Reaktionsführung in einem Gemisch aus Ethylacetat, Acetonitril und Wasser wurde in Anlehnung an eine Arbeit von Boger et al. durchgeführt, die das in Schema 56 gezeigte Amin **169** mit RuO_4 zu der Aminosäure **170** oxidierten.^[187]



Abgesehen von einer geringfügig anderen Zusammensetzung des Lösungsmittelgemisches (1/1/7 statt 1/1/8), sowie der Verwendung von zehn statt sieben Äquivalenten NaIO_4 bei der Oxidation der Verbindung **160**, sind diese beiden Reaktionen unter vergleichbaren Bedingungen durchgeführt worden. Hierbei erzielten Boger et al. eine Ausbeute von 65%, die nicht signifikant größer ist und möglicherweise auf die Charakteristika der verschiedenen Substrate, wie zum Beispiel deren Löslichkeit in der organischen, bzw. wässrigen Phase oder aber auf die Stabilität der gewählten Schutzgruppen zurückzuführen ist.

Generell werden in der Literatur für Oxidationen eines Anisyl-Restes mit RuO_4 selten Ausbeuten angegeben, die größer als 50-60% sind, wie auch an Hand zweier Arbeiten von Inoue et al.^[200] sowie Matsuda et al.^[201] zu sehen ist.

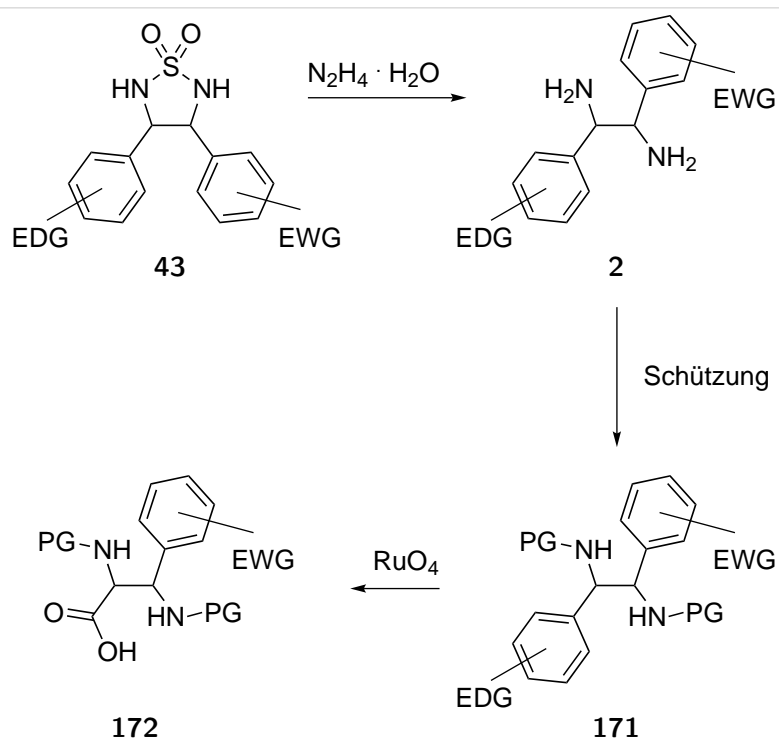
Trotzdem erscheint eine Optimierung der RuO_4 -Oxidation ratsam, um festzustellen, ob tatsächlich bereits die maximale Ausbeute bei dieser Umsetzung erreicht worden ist. Dazu sollten Parameter wie beispielsweise das Verhältnis der eingesetzten Lösungsmittel oder aber das Lösungsmittelvolumen variiert werden. Aufgrund der relativ langen Reaktionszeit von 60 h bei Raumtemperatur wäre ebenfalls denkbar, dass eine Erhöhung der Reaktionstemperatur signifikante Verbesserungen bringen

könnte. Weiterhin sollten aufgrund der vorgestellten Ergebnisse von Bönisch (siehe Tabelle 27)^[196] vermehrt Oxidationsversuche von Trifluoracetamiden unternommen werden, die mit einem Furyl-Rest substituiert sind.

Selektivität des Abbaus eines aromatischen Substituenten mit RuO_4 Auch wenn die Umsetzung mit RuO_4 , wie bereits erläutert, auf der Stufe der Diamine erfolgen sollte, ist besonders das Ergebnis der Oxidation des Thiadiazolidins **152b** in einer weiteren Hinsicht interessant.

Hier konnte Furan als elektronenreicher Aromat in Gegenwart einer Benzylgruppe selektiv oxidiert werden. Diese Beobachtung ist ebenfalls aus der Literatur bekannt,^[202] soll jedoch an dieser Stelle nochmals erwähnt werden, da dies die Möglichkeit bietet, die Synthese von 2,3-Diaminocarbonsäuren **159** zu erweitern. Durch die Verwendung von 3-Aryl-4-alkyl-substituierten Thiadiazolidinen, wie sie in dieser Arbeit zur Synthese von Diaminosäuren verwendet wurden, können lediglich Alkyl-substituierte Diaminosäuren erhalten werden. Sollen jedoch Diaminosäuren **159** synthetisiert werden, die in 3-Position einen Aryl- an Stelle eines Alkylrestes tragen, muss man hierfür 3,4-Diaryl-substituierte Thiadiazolidine verwenden und diese nach erfolgter Hydrazinolyse und Schützung der Aminfunktionen oxidieren. Werden hierfür Thiadiazolidine verwendet, bei denen einer der Substituenten ein elektronenreicher, der andere ein elektronenarmer Aromat ist, sollte selektiv nur der elektronenreiche Aromat mittels RuO_4 zur Carbonsäure oxidiert werden (exemplarische Darstellung in Schema 57).

In Kapitel D.1.4 wurden Ergebnisse zur Transferhydrierung diarylsubstituierter Thiadiazole vorgestellt. Diese verlief umso enantioselektiver, je unterschiedlicher der elektronische Charakter der beiden aromatischen Substituenten war. Gelingt es, diarylsubstituierte Thiadiazolidine mit hohen Enantiomerenüberschüssen zu synthetisieren, wäre eine enantioselektive Darstellung Aryl-substituierter 2,3-Diaminocarbonsäuren ebenfalls möglich.



Schema 57: Mögliche Darstellung Aryl-substituierter 2,3-Diaminocarbonsäuren aus Thiadiazolidinen.

D.4. Orthogonale Schützungen von Thiadiazolidinen

Wie bereits an mehreren Stellen dieser Arbeit erwähnt, sind gerade die Synthesen von Diaminen **2** besonders wertvoll, bei denen die beiden Aminofunktionen unterschiedlich geschützt sind, bzw. Vorläufer von **2** erhalten werden, bei denen die beiden Stickstoffatome chemisch unterschiedlich adressiert werden können.

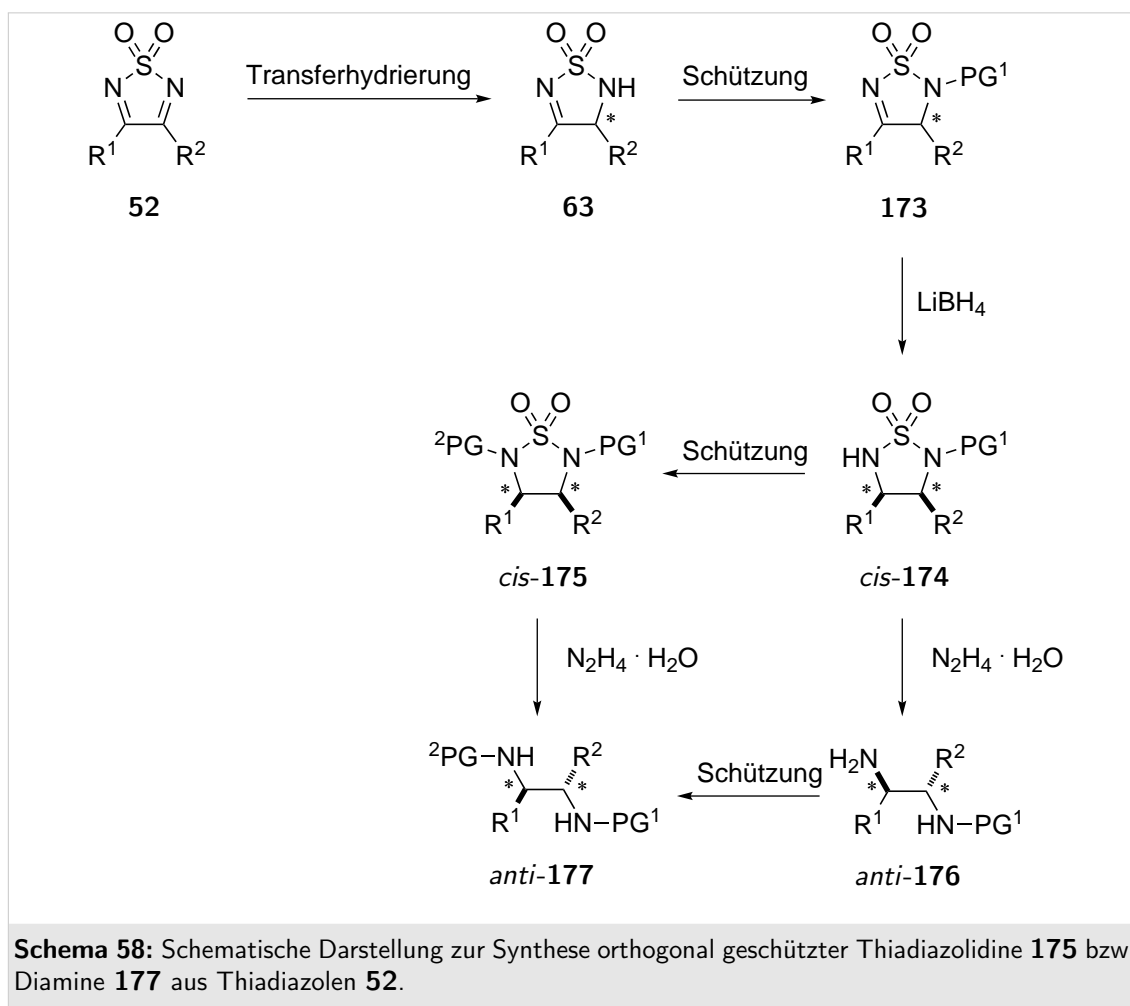
D.4.1. Methodenentwicklung

Im Zuge der im vorherigen Kapitel D.3 vorgestellten Arbeiten zur Synthese von 2,3-Diaminocarbonsäuren wurden bisher Erfahrungen mit zwei verschiedenen Schutzgruppen gesammelt. Einerseits wurden unselektiv beide Aminofunktionen des Diamins **2d** als Trifluoracetamid geschützt (siehe Kapitel D.3.6). In einer anderen Versuchsreihe wurde die Alkylierung der Amidfunktionen von Thiadiazolidinen **43** untersucht (Kapitel D.3.5). Hier zeigte sich, dass es im Falle der verwendeten Thiadiazolidine **43c** und **h** nicht gelang, vollständig selektiv nur eine der beiden Amidfunktionen zu schützen.

Um die Amidfunktionen von **2** jedoch chemisch unterschiedlich adressieren zu können, sollte im Rahmen dieser Dissertation eine Methode erarbeitet werden, mit der die beiden Amidfunktionen von **2** bzw. **43** mit unterschiedlichen Schutzgruppen versehen werden können.

Aufgrund des geringen Reaktivitätsunterschieds der beiden Amidfunktionen erscheint die selektive Schützungen nur einer Funktion auf der Stufe der Thiadiazolidine, bzw. der Diamine als nicht erfolgsversprechend. Dies bedeutet, dass die Schützungen bereits zuvor auf der Stufe der Thiadiazoline **63** erfolgen muss. Nach einer anschließenden Reduktion mit LiBH_4 kommt man somit zu Thiadiazolidinen **174** die mittels Hydrazin zu Diaminen **176** abgebaut werden können, bei denen eine der beiden Aminofunktionen geschützt ist. (Schema 58).

Für den Fall, dass die zweite Aminofunktion von **176** ebenfalls geschützt werden soll (Schützungen eines primären Amins in Gegenwart eines sekundären Amins), sind zahlreiche Methoden literaturbekannt, wie beispielsweise die Schützungen als Trifluoracetamid^[203] oder aber als Tritylamin.^[204] Alternativ kann nach erfolgter Reduktion zu den Thiadiazolidinen **174** auch die zweite Amidfunktion von **174** geschützt werden, so dass Thiadiazolidine **175** erhalten werden, bei denen beide Amidfunktionen unterschiedlich geschützt sind.



D.4.2. Vorüberlegungen zur Wahl der Schutzgruppen

Im vorherigen Kapitel D.4.1 wurde erläutert, dass zur Synthese orthogonal geschützter Diamine **177** am zweckmäßigsten eine Schützung der Thiadiazoline **63** erfolgen sollte. Dies stellt gewisse Ansprüche an die Schutzgruppe PG^1 , die sich aus dem in Schema 58 gezeigten Synthesepfad ergeben.

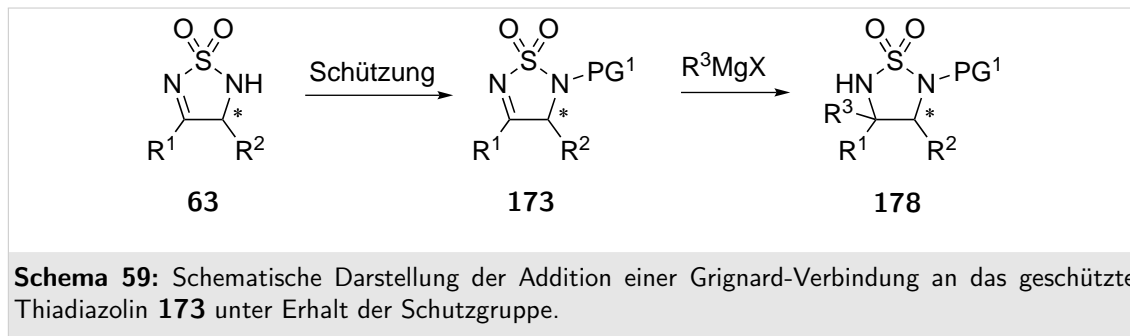
Nach der Schützung des Thiadiazolins erfolgt als nächstes die Reduktion von **173** mit LiBH_4 . Dies bedeutet, dass PG^1 gegenüber diesem starken Reduktionsmittel stabil sein muss. Weiterhin besteht der Anspruch an diese Schutzgruppe, nicht mit dem starken Nukleophil Hydrazin zu reagieren, um eine Öffnung des Thiadiazolidins zum Diamin zu ermöglichen. Erfolgt die Schützung der zweiten Amidfunktion auf der Stufe der Thiadiazolidine, so muss mindestens eine der beiden Schutzgruppen PG^1 oder PG^2 inert gegenüber einer Reaktion mit Hydrazin sein, um die beiden Aminofunktionen auf der Stufe des Diamins unterschiedlich adressieren zu können. Soll weiterhin eine Umsetzung des Diamins **177** zu einer 2,3-Diaminocarbonsäure

erfolgen, muss mindestens eine der Schutzgruppen ebenfalls stabil gegenüber einer Oxidation mit RuO_4 sein.

Betrachtet man das in Schema 58 dargestellte Synthesekonzept, so berücksichtigt dies nicht die Möglichkeit der Isomerisierung der Thiadiazolidine mittels starker Säuren, um zu den thermodynamisch stabileren *trans*-konfigurierten Thiadiazolidinen zu gelangen (siehe Kapitel D.2.4). Ist dies gewünscht, darf im Falle einer Isomerisierung des einfach geschützten Thiadiazolidins **174** ebenfalls keine Entschützung unter sauren Bedingungen erfolgen. Wird hingegen versucht, die Verbindung **175** zu isomerisieren, reicht es aus, wenn wenigstens eine der beiden Schutzgruppen stabil gegenüber Säuren ist.

Durch die Addition von Grignard-Verbindungen an die C,N-Doppelbindung von Thiadiazolen **52** gelang es Pansare et al., wie bereits in Kapitel A.2.2 erwähnt, α -tertiäre Diamine zu synthetisieren.

Auch wenn die Synthese α -tertiärer Diamine erst in dem folgenden Kapitel D.5 beschrieben wird, soll diese Möglichkeit im Rahmen der Schutzgruppenwahl bereits mit einbezogen werden. Dies bedeutet, dass im Falle der Addition einer Grignard-Verbindung an das geschützte Thiadiazolin **173** keine Reaktion zwischen dem Metallorganyl und der Schutzgruppe erfolgen darf (Schema 59).



Nicht zuletzt die in Kapitel D.2.3 beschriebene Beobachtung, dass enantiomerenreine Thiadiazoline **63** unter basischen Bedingungen racemisieren, hat ebenfalls unmittelbare Auswirkungen auf die geplante Schutzgruppenchemie. Somit muss das Aufbringen der Schutzgruppe PG^1 unter neutralen oder besser noch sauren Reaktionsbedingungen erfolgen (siehe Kapitel D.2.3).

Schutzgruppencharakteristika Zusammenfassend ist zu sagen, dass auf der jeweils gewünschten Produktstufe mindestens eine der beiden Aminofunktionen geschützt sein muss. Somit ergeben sich aus den oben dargelegten Überlegungen für

die Auswahl der Schutzgruppe PG¹ folgende notwendigen Bedingungen:

- Aufbringen unter neutralen, besser sauren Reaktionsbedingungen.
- Keine Reaktion mit LiBH₄.

Soll ein Diamin mit einem α -tertiärem Kohlenstoffatom aufgebaut werden, kommt folgende Bedingung zu den beiden oben genannten hinzu:

- Keine Reaktion mit Metallorganyle.

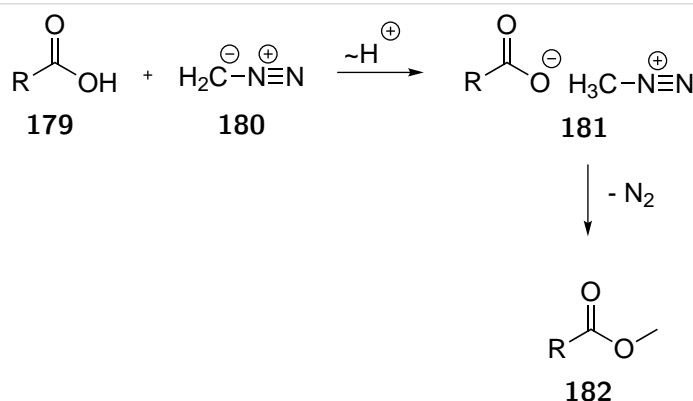
Alle weiteren Ansprüche an die Schutzgruppe PG¹ hängen von dem jeweiligen Syntheseziel (Diamin, Diaminosäure, evtl. Isomerisierung,...) ab und ergeben sich zusätzlich aus den Eigenschaften der Schutzgruppe PG². Ist beispielsweise PG² des doppelt geschützten Thiadiazolidins **175** inert gegenüber Hydrazin, so kann in Kauf genommen werden, dass PG¹ während der Hydrazinolyse abgespalten wird.

D.4.3. *N*-Methylierung von Thiadiazolidinen

***N*-Methylierung mittels TMS-Diazomethan** Im Zuge der Oxidationsversuche von Thiadiazolidinen **43** wurden diese durch Alkylierung der Amidfunktionen geschützt. Die Alkylierung von Amiden zu deren Schützung wird selten durchgeführt, da die entstehenden *N*-Alkylamide nur unter harschen Bedingungen wieder entschützt werden können. Andererseits verdeutlicht gerade dies die Stabilität von *N*-Alkylamiden. So sind diese beispielsweise stabil gegenüber dem Angriff starker Nukleophile (z.B. Hydrazin) aber auch gegenüber Metallorganyle wie Grignard-Verbindungen.

Generell erfolgt die *N*-Alkylierung von Amiden, wie bereits am Beispiel der Alkylierung von Thiadiazolidinen beschrieben (siehe Kapitel D.3.5), unter basischen Bedingungen.^[205] Wäre es möglich, die Amidfunktion der Thiadiazoline **63** ohne Basenzugabe zu methylieren, so wären alle notwendigen Ansprüche an diese Schutzgruppe erfüllt.

Diazomethan (**180**) ist dafür bekannt, in Abwesenheit anderer Reagenzien direkt mit Carbonsäuren zu den entsprechenden Carbonsäuremethylestern zu reagieren.^[206] Mechanistisch gesehen erfolgt dabei ein Protonentransfer von der Carbonsäure **179** auf das Diazomethan (**180**). Das dabei entstehende Diazonium-Intermediat **181** reagiert dann in einer S_N-Reaktion unter Bildung des gewünschten Esters (**182**, Schema 60). Betrachtet man den in Schema 60 gezeigten Mechanismus der Veresterung einer Carbonsäure, so ist die Anwesenheit eines aziden Protons notwendig, welches



Schema 60: Mechanismus der Methylesterbildung einer Carbonsäure **179** mit Diazomethan **180**.

das Diazomethan protoniert. Dies erklärt, warum Diazomethan in der Regel nicht ohne Zugabe geeigneter Aktivatoren mit Alkoholen reagiert. Eine Ausnahme bildet das Phenol, dessen Acidität ausreichend hoch ist, sodass eine Reaktion mit Diazomethan erfolgt.^[207] Diese Tatsache spricht gegen eine Reaktion von Diazomethan mit Aminen. Liebich und Förster konnten jedoch bei der Umsetzung diverser Aminosäuren, wie beispielsweise Valin, mit Diazomethan zusätzlich zur Methylesterbildung als Nebenreaktion ebenfalls eine Methylierung der Aminofunktion beobachten.^[208] Vasini et al. berichteten von dem sauren Charakter des Thiadiazolins **183** (Abbildung 20).^[107] Für die Thiadiazolidine **184** und **185** wurden pK_S -Werte von 3.40, bzw. 6.88 explizit ermittelt (Abbildung 20).^[209]

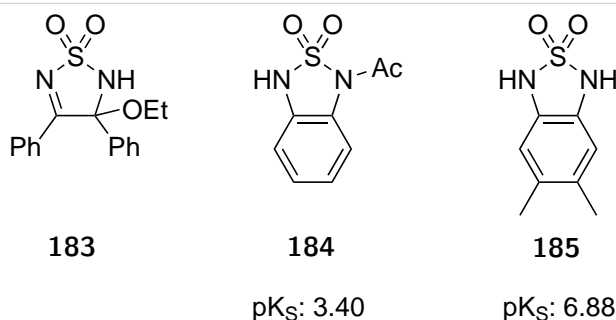


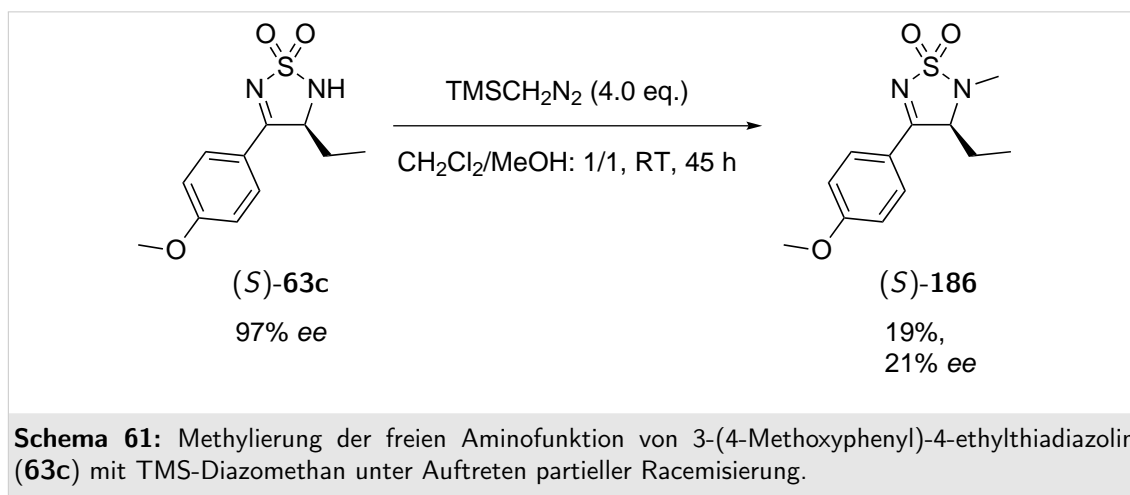
Abbildung 20: Abbildung des Thiadiazolins **183** sowie Verdeutlichung des aziden Charakters von Thiadiazolidinen anhand der pK_S -Werte der Thiadiazolidine **184** und **185**.

Dieser saure Charakter der Amidfunktionen ist auf den stark elektronenziehenden Charakter der SO_2 -Gruppe zurückzuführen. Betrachtet man dies unter dem Hintergrund eines pK_{NH_2} -Wertes von 9.52 für Valin,^[210] so ist eine Reaktion von Diazomethan mit Thiadiazolinen **63** durchaus denkbar.

Diazomethan ist aufgrund seiner Explosivität nur unter strengen Sicherheitsvorkehrungen handhabbar. Aus diesem Grund wird es im Labor oftmals durch Trimethylsilyldiazomethan (TMS-Diazomethan) substituiert.

Bei Veresterungen mit TMS-Diazomethan ist neben der Bildung der gewünschten Methylester oftmals die Bildung der jeweiligen TMS-Methylester zu beobachten.^[211] Diese ungewünschte Produktbildung des TMS-Methylesters verhindert man durch die Zugabe von Methanol als Kosolvenz.^[212]

Aufgrund dessen wurde 3-(4-Methoxyphenyl)-4-ethylthiadiazolin (**63c**) mit TMS-Diazomethan in einem Lösungsmittelgemisch aus Dichlormethan und Methanol umgesetzt. Hier erfolgte, wenn auch nur in einer Ausbeute von 19%, die Methylierung der Amidfunktion von **63c** (Schema 61), was indirekt die Azidität der in dieser Arbeit betrachteten Thiadiazoline **63** bestätigte. Neben der schlechten Ausbeute dieser Reaktion trotz eines Einsatzes von 4.0 Äquivalenten TMS-Diazomethan (es konnte kein vollständiger Umsatz erzielt werden), musste ebenfalls ein deutlicher Abfall des *ee* von 97% (Edukt) auf 21% (Produkt) festgestellt werden.

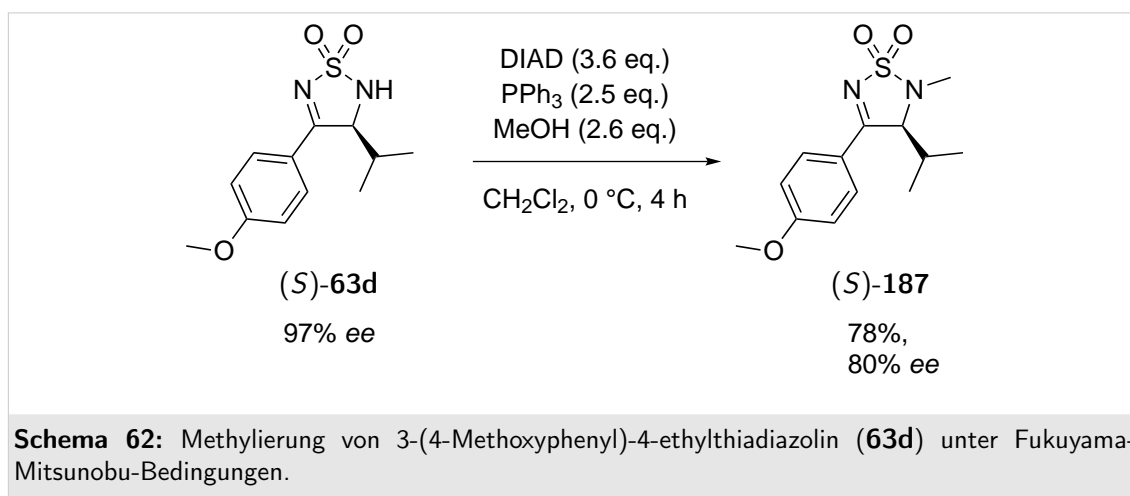


Gerade das Auftreten dieser partiellen Racemisierung hat dazu geführt, keinen Wechsel von TMS-Diazomethan hin zu Diazomethan auszuprobieren. Diazomethan ist reaktiver als TMS-Diazomethan, sodass bei einem äquimolaren Einsatz von Diazomethan eine höhere Ausbeute sowie eine kürzere Reaktionszeit zu erwarten wäre. Allerdings konnten Lloyd-Jones et al. in ihrer Arbeit zur Aufklärung des Mechanismus der Veresterung mit TMS-Diazomethan zeigen, dass sowohl die Umsetzung mit Diazomethan als auch die Umsetzung mit TMS-Diazomethan zur Bildung des selben Zwischenprodukts, des in Schema 60 gezeigten Diazonium-Intermediats **181** führt.^[213] Aufgrund des gleichen Reaktionsmechanismus ist somit auch bei der Umsetzung von **63** mit Diazomethan eine, wenn auch geringere, partielle Racemisierung

während der Reaktion zu erwarten.

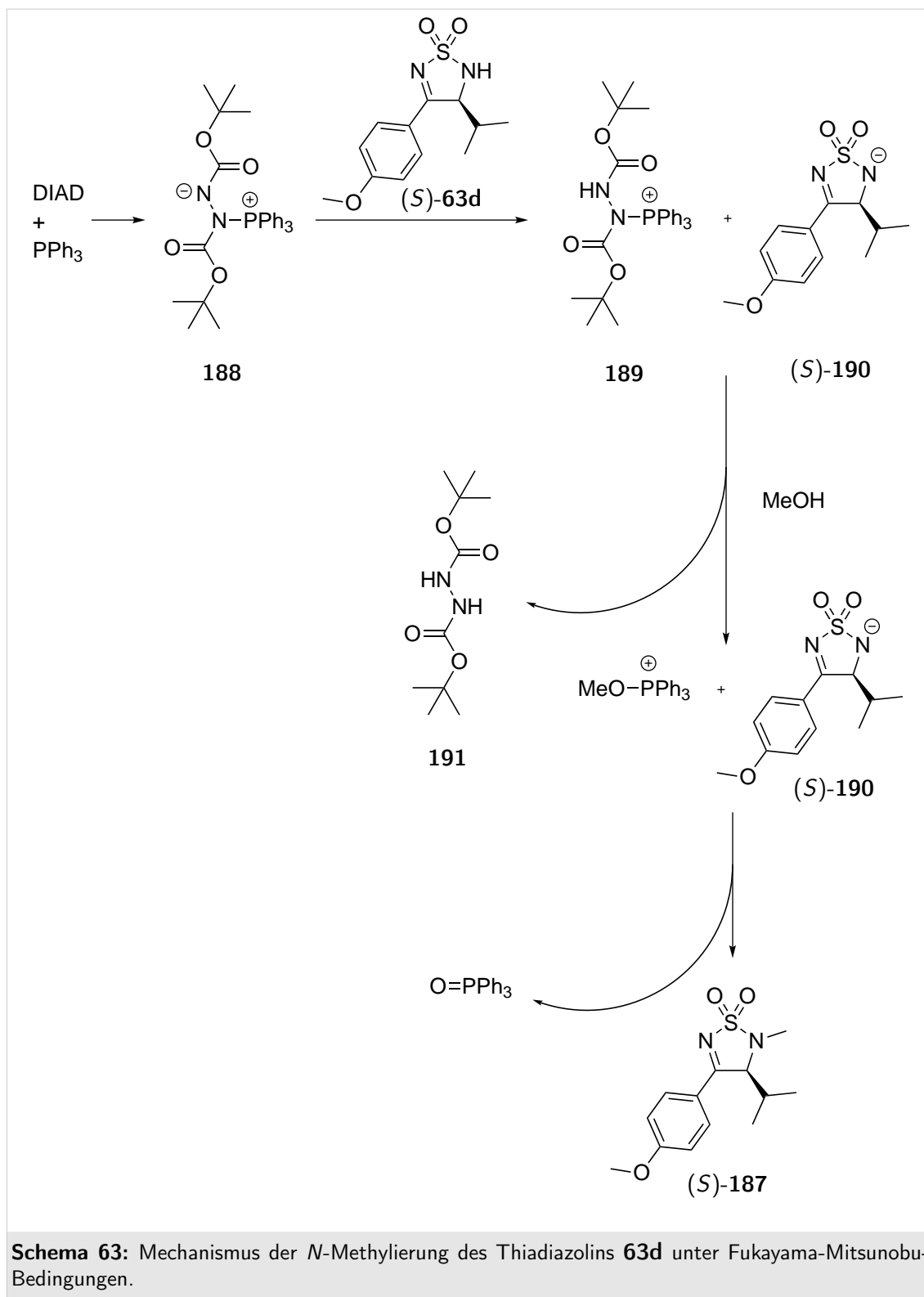
N-Methylierung von Thiadiazolinen unter Mitsunobu-Bedingungen 1967 entdeckten Mitsunobu und Yamada die Möglichkeit, Alkohole mit Carbonsäuren in der Gegenwart von DEAD sowie Triphenylphosphin zu acylieren.^[214] Diese Methode konnte von Fukuyama et al. auf die Alkylierung von Sulfonaminen übertragen werden (Fukuyama-Mitsunobu-Reaktion)^[215, 216] und stellt seitdem eine der Standardmethoden zur Alkylierung von Aminen da.^[217]

Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zwischen Thiadiazolinen und Sulfonamiden wurde diese Art der Alkylierung von Amidfunktionen an dem Thiadiazolin **63d** getestet. Dazu wurde **63d** mit DIAD, Triphenylphosphin sowie Methanol als Elektrophil umgesetzt (Schema 62). Das gewünschte *N*-methylierte Thiadiazolin **187** konnte dabei nach einer Reaktionszeit von vier Stunden in einer Ausbeute von 78% erhalten werden. Der Enantiomerenüberschuss von **187** wurde dabei auf 80% bestimmt. Bei einem *ee* des Eduktes von 97% bedeutete dies allerdings, dass auch unter diesen Reaktionsbedingungen eine anteilige Racemisierung auftrat.



Eine Erklärung für die auftretende Racemisierung bei der Methylierung unter Mitsunobu-Bedingungen kann anhand des Mechanismus der Alkylierung von **63d** hergeleitet werden (Schema 63).

Wie zu erkennen ist, bildet sich aus der Reaktion zwischen DIAD und Triphenylphosphin das Betain **188**. Dieses fungiert als Base, deprotoniert die Amidfunktion des Thiadiazolins **63d** und ist aufgrund der im Laufe dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse über das Racemisierungsverhalten von Thiadiazolinen unter basischen Bedingungen vermutlich verantwortlich für die auftretende Racemisierung.



Fazit der Versuche zur *N*-Alkylierung von Thiadiazolinen Sowohl die Methylierung von Thiadiazolinen mittels TMS-Diazomethan als auch unter Fukuyama-Mitsunobu-Bedingungen hat nicht die gewünschten Ergebnisse gebracht, da sie in beiden Fällen unter einer partiellen Racemisierung erfolgte. Dies lag vermutlich daran, dass die während der Reaktion erzeugten Reagenzien zur Deprotonierung der Amidfunktion jeweils für zu basische Reaktionsbedingungen sorgten. Die Tatsache, dass die anteilige Racemisierung bei der Reaktion von **63c** mit TMS-Diazomethan deutlich größer als bei der Umsetzung von **63d** unter Mitsunobu-Bedingungen war, lässt sich dabei einerseits mit der deutlich längeren Reaktionszeit begründen. Andererseits könnte dies ebenfalls dafür sprechen, dass Mitsunobu-Alkylierungen unter weniger basischen Bedingungen verlaufen als Methylierungen mit TMS-Diazomethan.

Die Tatsache, dass die Methylierung von **63d** unter Mitsunobu-Bedingungen überhaupt in einer Ausbeute von 78% gelang, lässt es zu, eine Aussage über die Azidität der Amidfunktion zu treffen. Das Betain **188** muss das Thiadiazolin deprotonieren. Da **188** dies effektiv jedoch nur für Verbindungen mit einem pK_S -Wert von <11 kann,^[217] kann hieraus quantifiziert werden, dass der pK_S -Wert des Thiadiazolins **63d** auf jeden Fall kleiner als 11 ist.

D.4.4. Boc-Schützung von Thiadiazolinen

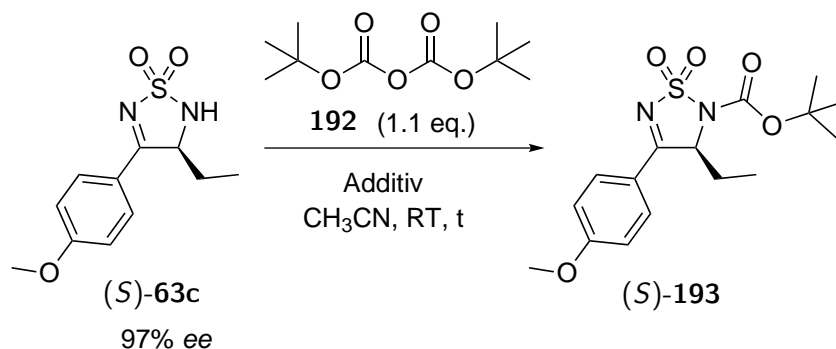
Nachdem es nicht gelang, die Amidfunktion der Thiadiazoline **63** racemisierungsfrei zu methylieren, wurde versucht, die freie Amidfunktion von **63** mit einer Boc-Gruppe zu schützen. Die Boc-Schutzgruppe ist eine der am häufigsten verwendeten Schutzgruppen für Amine und findet besonders bei der Festphasensynthese von Peptiden Anwendung.^[218] Boc-geschützte Amine sind stabil gegenüber Nukleophilen und etlichen Reduktionsmitteln (u.a. Borhydriden). Weiterhin lässt sich die Boc-Schutzgruppe unter milden Bedingungen im sauren Milieu einfach wieder abspalten.^[219] Bezogen auf die in Kapitel D.4.2 angestellten Vorüberlegungen muss jedoch festgehalten werden, dass Boc-geschützte Thiadiazoline nicht für den Aufbau α -quartärer Diamine geeignet sind, da eine Reaktion der Boc-Schutzgruppe mit Grignard-Reagenzien erfolgt.^[220]

Durchgeführte Experimente zur Boc-Schützung von Thiadiazolinen Die Boc-Schützung von Aminen erfolgt in der Regel durch deren Umsetzung mit Boc-Anhydrid (Boc_2O , **192**) in Gegenwart einer Base wie beispielsweise NaHMDS^[221]

oder NaOH.^[222] Diese Bedingungen schieden jedoch aufgrund des notwendigen stöchiometrischen Einsatzes von Basen aus.

Chakraborti und Chankeshwara gelang die Boc-Schützung aromatischer sowie aliphatischer Amine mit Boc₂O in Wasser ohne Zugabe einer Base. Die Arbeitsgruppe vermutet, dass durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den beiden Sauerstoffatomen des Anhydrids und einem Wasserstoffatom des Wassers eine elektrophile Aktivierung des Boc-Anhydrids durch das Wasser erfolgt.^[223] Zwar scheidet eine Boc-Schützung der Thiadiazoline **63** in Wasser aufgrund der Additionsreaktion von Wasser an die C,N-Doppelbindung von **63** aus,^[107] trotzdem sollte in einem Versuch getestet werden, ob eine Umsetzung von **63** mit Boc-Anhydrid (**192**) ebenfalls ohne Zugabe einer Base erfolgen würde (Eintrag 1, Tabelle 28).

Tabelle 28: Versuche zur Boc-Schützung von 3-(4-Methoxyphenyl)-4-ethylthiadiazolin (**63c**).



Nr.	Additiv	t (h)	Ausbeute (%) ^a	ee (%) ^b
1	–	5	0	–
2	DMAP (10 mol%)	0.25	quant.	0
3 ^c	H ₃ SO ₃ N (10 mol%)	16	0	–
4 ^c	I ₂ (10 mol%)	24	0	–

^a Isolierte Ausbeuten. ^b ee per HPLC an chiraler stationärer Phase bestimmt.

^c Reaktionsführung ohne Lösungsmittel, Edukt in geschmolzenem Boc₂O gelöst.

Hierfür wurde **63c** in Acetonitril gelöst und mit 1.1 Äquivalenten Boc-Anhydrid (**192**) versetzt. Leider konnte unter diesen Bedingungen nach einer Reaktionszeit von 5 Stunden kein Umsatz festgestellt werden. Dies spricht dafür, dass die Amidfunktion in **63c** aufgrund des elektronenziehenden Charakters der SO₂-Gruppe für einen Angriff an der Carbonylgruppe des Boc-Anhydrids nicht nukleophil genug ist.

Bei Veresterungen kann die Reaktivität erhöht werden, indem dem Reaktionsgemisch DCC sowie katalytische Mengen DMAP zugesetzt werden (Steglich-Veresterung).^[224] Das katalytisch zugesetzte DMAP wirkt dabei als Acyltransferreagenz und bildet mit dem aus dem DCC und der Carbonsäure zuvor gebildeten *O*-Acylisoharnstoff einen sehr reaktiven Aktivester.

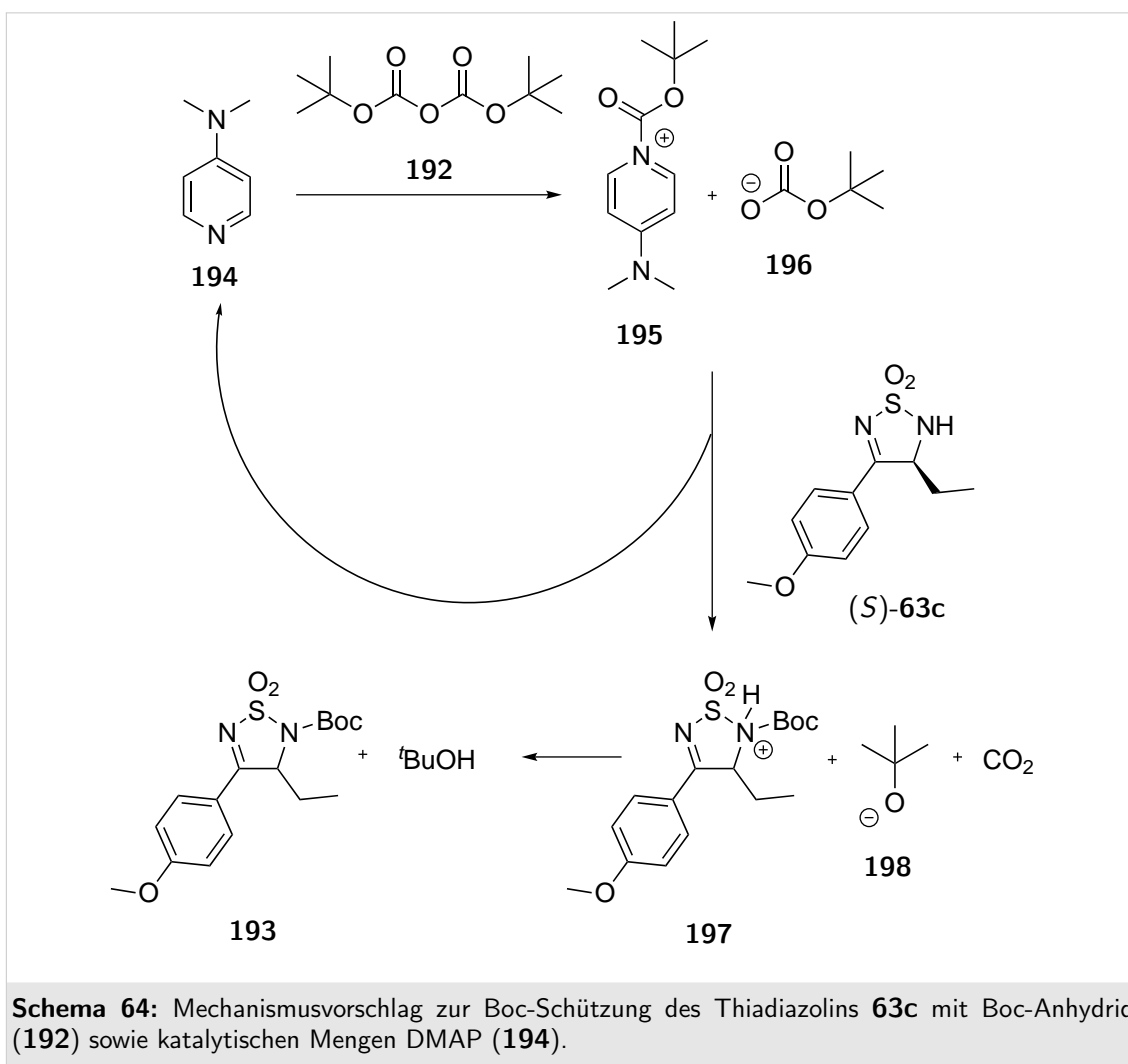
Ragnarsson et al. entdeckten, dass die Boc-Schützung diverser Amide,^[225] Pyrrole und Indole^[226] sowie Peptide^[227] ohne stöchiometrische Mengen an Base hervorragende Ergebnisse liefert, wenn sich katalytische Mengen DMAP (**194**) im Reaktionsgemisch befinden.

Diese Variante wurde ebenfalls an dem Thiadiazolin **63c** getestet. Dazu wurden die selben Reaktionsbedingungen wie in Eintrag 1, Tabelle 28 gewählt, zusätzlich jedoch 0.1 eq. DMAP zum Reaktionsgemisch gegeben. Diese Änderung im Reaktionsprotokoll hatte zur Folge, dass das Boc-geschützte Thiadiazolin **193** nach einer Reaktionszeit von nur 15 Minuten in quantitativer Ausbeute erhalten werden konnte. Bei der anschließenden Bestimmung des Enantiomerenüberschusses stellte sich allerdings heraus, dass das Produkt als Racemat erhalten wurde (Eintrag 2, Tabelle 28).

In Schema 64 ist ein möglicher Reaktionsmechanismus der DMAP-katalysierten Boc-Schützung von **63c** gezeigt.^[228] Wie zu erkennen ist, entsteht dabei durch Abspaltung von CO₂ aus dem *tert*-Butylcarbonat (**196**) die Base *tert*-Butanolat (**198**). Möglicherweise ist gerade die Entstehung dieser Base für die beobachtete Racemisierung verantwortlich.

Neben der Möglichkeit der Boc-Schützung eines Amins unter basischen Bedingungen, sind ebenfalls einige Beispiele der säurekatalysierten Boc-Schützung von Aminen bekannt. Sharma et al. verwendeten beispielsweise die Lewis-Säure ZrCl₄,^[229] Adapa et al. I₂.^[230] Neben der Verwendung von Lewis-Säuren ist ebenfalls die Verwendung von Brønsted-Säuren, wie beispielsweise Amidosulfonsäure nach Cravotto et al. bekannt.^[231]

Somit wurden ebenfalls zwei Versuche zur Boc-Schützung unter saueren Bedingungen, einer nach den bereits erwähnten Bedingungen von Cravotto et al. mit Amidosulfonsäure, der andere mit Iod nach den Bedingungen von Adapa et al., durchgeführt. Dabei wurden beide Versuche in Anlehnung an die Literaturbeispiele lösungsmittelfrei in geschmolzenem Boc-Anhydrid durchgeführt. Leider konnte in beiden Fällen keinerlei Produktbildung beobachtet werden (Eintrag 3 und 4, Tabelle 28), sodass keine weiteren Versuche zur Boc-Schützung von Thiadiazolinen unternommen wurden.



Fazit zur Boc-Schätzung von Thiadiazolinen In dem letzten Abschnitt konnte gezeigt werden, dass eine Boc-Schätzung von **63c** unter „klassischen Bedingungen“ mit Boc-Anhydrid sowie 10 mol% DMAP in quantitativer Ausbeute gelang. Leider erwies sich diese Methode als nicht brauchbar, da trotz der sehr kurzen Reaktionszeit von ca. 15 Minuten das Boc-geschützte Thiadiazolin **193** als Racemat erhalten wurde. Ohne die Zugabe von DMAP erfolgte keine Reaktion des Thiadiazolins mit Boc-Anhydrid. Dies war ebenfalls bei den Umsetzungen der Fall, die unter katalytischer Zugabe von Lewis- bzw. Brønsted-Säure durchgeführt wurden.

Aus diesen Beobachtungen lässt sich schließen, dass die Nukleophilie des Stickstoffs der Thiadiazoline **63** für einen Angriff am Carbonyl-Kohlenstoffatom des Boc-Anhydrids zu gering ist. Auch eine Aktivierung des Boc-Anhydrids durch die Zugabe von Säure macht dieses nicht reaktiv genug. Einzig und allein die Boc-Pyridinium-Spezies **195** scheint reaktiv genug zu sein, damit der Stickstoff des Thiadiazolins

nukleophil an diese addieren kann.

Abschließend lässt sich festhalten, dass eine Boc-Schützung der Amidfunktion von **63** wegen der hierbei einhergehenden Racemisierung nicht in Frage kommt. Aufgrund der sehr guten Ausbeute sowie der äußerst kurzen Reaktionszeit von nur 15 Minuten sollte jedoch die Möglichkeit einer Boc-Schützung der zweiten Amidfunktion der einfach geschützten Thiadiazolidine (**174**, Schema 58) in Betracht gezogen werden. Für den Fall, dass eine Isomerisierung der Thiadiazolidine durchgeführt werden soll, darf diese Boc-Schützung jedoch auf Grund der stark sauren Reaktionsbedingungen erst nach der Isomerisierung erfolgen.

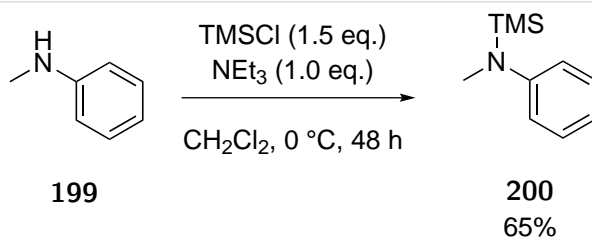
D.4.5. TMS-Schützung von Thiadiazolinen

Analog zur Schützung von Alkoholen als Silylether ist es ebenfalls möglich, Amine als Silylamine zu schützen. Die erhaltenen Silylamine besitzen aufgrund ihrer Verwandtschaft zu den bereits betrachteten Alkylaminen (siehe Kapitel D.4.3) ähnliche Schutzgruppeneigenschaften wie diese. Allerdings sind insbesondere die Trimethylsilylamine äußerst hydrolyseempfindlich.^[232]

Aus diesem Grund scheidet eine Umsatzkontrolle mittels DC aus; stattdessen wurde bei den im Folgenden beschriebenen Experimente ein Teil der Reaktionslösung unter wasserfreien Bedingungen entnommen und in einen zweiten Reaktionskolben überführt. In diesem wurde die Reaktionslösung im Vakuum aufkonzentriert. Der Reaktionsrückstand wurde dann in deuteriertem Benzol aufgenommen, in ein zuvor getrocknetes NMR-Rohr überführt und anschließend NMR-spektroskopisch analysiert.

TMS-Schützung von Thiadiazolinen mit TMS-Triflat Eine gängige Methode für die Bildung von TMS-Aminen besteht darin, dass entsprechende Amin mit Me_3SiCl in Gegenwart einer Base wie z.B. Triethylamin umzusetzen. Danheiser und Holmes et al. wendeten diese Methode beispielsweise zur Silylierung von *N*-Methylanilin (**199**, Schema 65) an.^[233] Da die Silylierung der Amidfunktion von **63** jedoch unter basenfreien Bedingungen erfolgen muss, schied diese Variante aus.

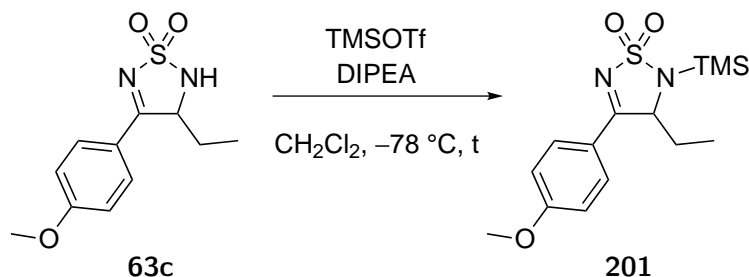
Neben Me_3SiCl ist Me_3SiOTf ein weiteres, äußerst reaktives Silylierungsreagenz, welches jedoch in der Regel ebenfalls die Zugabe einer Hilfsbase wie Triethylamin oder Hünigbase erfordert.^[234] So konnte ohne Basenzugabe bei der Umsetzung des Thiadiazolins **63c** mit einem Überschuss an Me_3SiOTf kein Umsatz beobachtet werden (Eintrag 1, Tabelle 29). Auch bei der Verwendung von 1.1 eq. Hünigbase konnte



Schema 65: TMS-Schätzung unter basischen Bedingungen am Beispiel der Silylierung von *N*-Methylanilin (**199**) nach Danheiser et al.^[233]

kein Umsatz beobachtet werden (Eintrag 2). Erst nachdem die Hünigbase im Überschuss, bezogen auf die verwendete Menge TMSOTf, eingesetzt wurde, konnte die Bildung des gewünschten TMS-geschützten Thiadiazolins **201** beobachtet werden (Eintrag 3). Als problematisch erwies sich der Umsatz dieser Reaktion, der trotz des Einsatzes von 2.0 Äquivalenten Me_3SiOTf sowie 2.2 Äquivalenten Hünigbase nach 40 Stunden Reaktionszeit lediglich 71% betrug (Eintrag 4, Tabelle 29).

Tabelle 29: Versuche zur TMS-Schätzung von 3-(4-Methoxyphenyl)-4-ethylthiadiazolin (**63c** mit TMS-Triflat.



Nr.	TMSOTf	DIPEA	t (h)	Anteil 201 (%) ^a
1	1.1 eq.	–	0.17	0
2	1.5 eq.	1.1 eq.	1	0
3	1.1 eq.	1.2 eq.	1	49
4	2.0 eq.	2.2 eq.	40	71

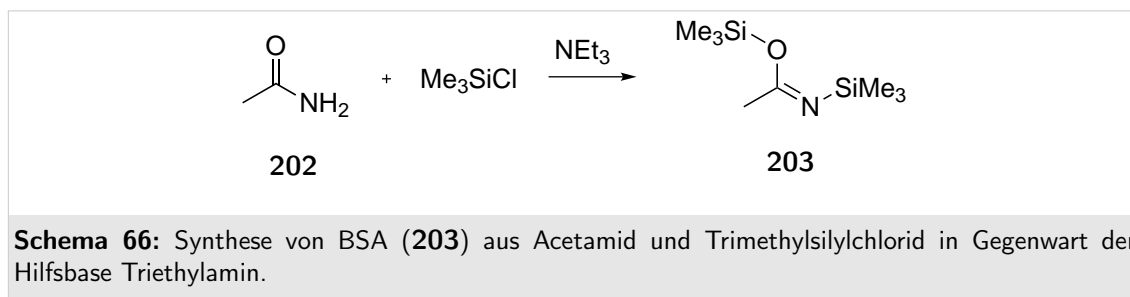
^a Anteil an gebildetem **201** per ^1H NMR-Experiment aus dem Rohprodukt bestimmt.

Aufgrund des unvollständigen Umsatzes wurde keine Reaktion mit enantiomerenreinem **63c** durchgeführt. Dieser Entschluss erklärt sich aus der folgenden Überlegung: Die große Hydrolyseanfälligkeit des TMS-geschützten Thiadiazolins **201** zeigte sich

unter anderem daran, dass bereits eine säulenchromatographischen Aufreinigung an Kieselgel zur Abspaltung der TMS-Gruppe führte. Da auch die chiralen HPLC-Säulen Kieselgel-basiert sind, wäre ebenfalls bei der Bestimmung des Enantiomenüberschusses eine Hydrolyse von **201** zu **63c** zu erwarten gewesen. Da jedoch aufgrund des eingesetzten Überschusses an Hünigbase eine partielle Racemisierung des nicht umgesetzten **63c** aufgrund der basischen Reaktionsbedingungen zu erwarten ist, würde dies zu einer Verfälschung des gemessenen Enantiomenüberschusses führen.

Schützungsreaktionen mit BSA Silylierter Acetamide bieten die Möglichkeit, Silylschutzgruppen ohne Zugabe einer Hilfsbase aufzubringen. Der bekannteste Vertreter dieser Reagenzienklasse ist das BSA (**203**).

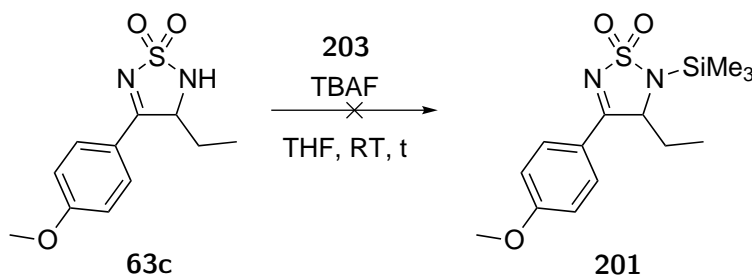
BSA wurde erstmals von Birkofer et al. aus Acetamid (**202**) und Me_3SiCl in der Gegenwart von Triethylamin synthetisiert (Schema 66^[235]) und wird neben synthetischen Anwendungen oftmals als Derivatisierungsreagenz in der Gaschromatographie verwendet.^[236, 237]



Untersuchungen von Klebe et al. ergaben, dass BSA im Bezug auf Silylierungsreaktionen rund 50 mal so reaktiv ist wie einfach silylierte Acetamide und somit unter milden Bedingungen ohne Zugabe weiterer Reagenzien einsetzbar ist. Die Arbeitsgruppe um Klebe konnte dabei herausfinden, dass bei der Silylierung von Alkoholen, Carbonsäuren oder Aminen beide Silylgruppen von dem BSA auf das Akzeptormolekül übertragen werden. Handelt es sich jedoch um Moleküle mit schlechteren Akzeptoreigenschaften, wie beispielsweise Amide, können diese mit BSA im Gegensatz zu einfach silylierten Acetamiden zwar trotzdem silyliert werden, allerdings erfolgt hier lediglich die Übertragung eines Silylrestes von dem BSA.^[238] Oftmals hat die Verwendung äquimolarer Mengen BSA zwei weitere Vorteile. Neben der Sicherstellung eines vollständigen Umsatzes entsteht als Nebenprodukt nicht Acetamid sondern *N*-Trimethylsilylacetamid, welches im Gegensatz zu Acetamid leicht im Vakuum entfernt werden kann und somit die Aufarbeitung der Reaktion erleichtert.

Um zu testen, ob eine Silylierung des Thiadiazolins **63c** mit BSA möglich ist, wurde dieses in THF gelöst und bei Raumtemperatur mit 1.1 eq. BSA versetzt. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde konnte allerdings keine Produktbildung nachgewiesen werden (Eintrag 1, Tabelle 30).

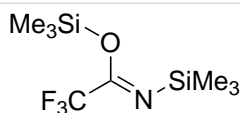
Tabelle 30: Versuche zur TMS-Schätzung von 3-(4-Methoxyphenyl)-4-ethylthiadiazolin (**63c** mit *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid (**203**).



Nr.	TBAF	t (h)
1	–	1
2	1.0 mol%	16

Tanabe et al. stellten fest, dass die Zugabe katalytischer Mengen TBAF die Silylierung von Alkoholen mit BSA deutlich beschleunigt bzw. überhaupt erst möglich macht.^[239] Aus diesem Grund wurde **63c** erneut mit 1.1 Äquivalenten BSA sowie 1.0 mol% TBAF umgesetzt. Leider konnte unter diesen Bedingungen ebenfalls kein Produkt nachgewiesen werden (Eintrag 2, Tabelle 30).

TMS-Schätzung mit BSTFA Da mit BSA keine Silylierung erfolgte, liegt die Vermutung nahe, dass dieses Reagenz zu unreaktiv für eine Silylübertragung auf das Thiadiazolin **63c** ist. Aus diesem Grund wurde BSTFA (**204**, Abbildung 21) als weiteres silyliertes Acetamid getestet.



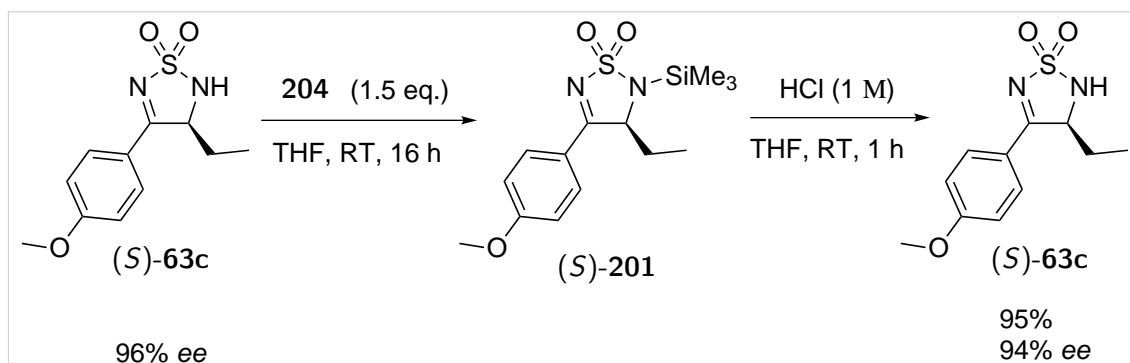
204

Abbildung 21: *N,O*-Bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamid.

BSTFA wurde 1968 von Stalling et al. als alternatives Derivatisierungsreagenz zu BSA für die Gaschromatographie synthetisiert. Da das hierbei entstehende Nebenprodukt *N*-Trimethylsilyltrifluoracetamid deutlich flüchtiger als *N*-Trimethylsilylacetamid ist, konnte die Wahrscheinlichkeit minimiert werden, dass dieses Nebenprodukt zu einer Produktüberlagerung bei der GC-Analyse führt.^[240] Bei dem Durchführen von Silylierungsversuchen stellte sich dabei heraus, dass BSTFA aufgrund des elektronenziehenden Charakters der Trifluormethylgruppe reaktiver als BSA ist.^[241]

Die größere Reaktivität von BSTFA gegenüber BSA zeigte sich ebenfalls bei der Umsetzung mit dem Thiadiazolin **63c**. Nach einer Reaktionszeit von 16 Stunden bei Raumtemperatur mit 1.5 Äquivalenten BSTFA konnte NMR-spektroskopisch die Bildung des gewünschten TMS-geschützten Thiadiazolins **201** bei vollständigem Umsatz nachgewiesen werden.

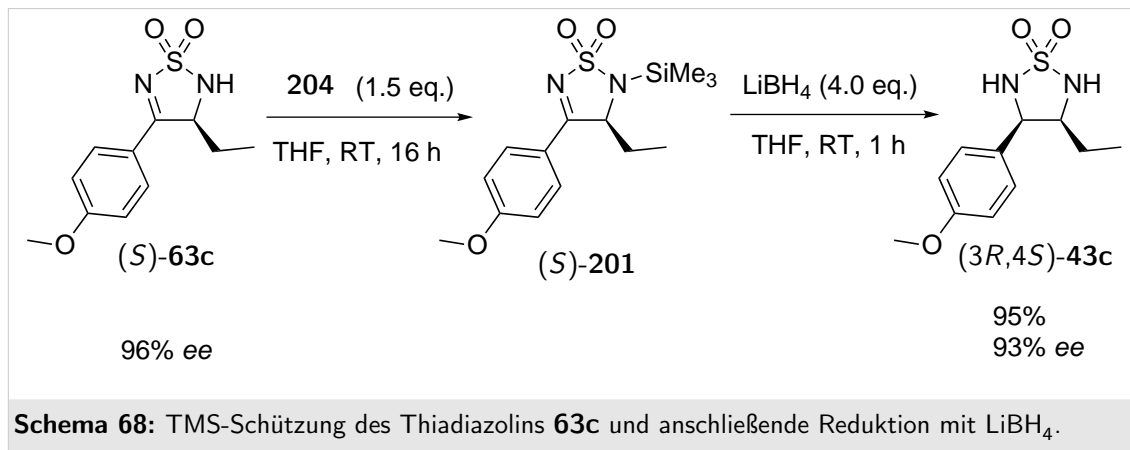
Aufgrund des vollständigen Umsatzes wurde das TMS-geschützte Thiadiazolin **63c** im Anschluss an die Silylschützung durch Rühren in 0.5 M HCl hydrolysiert und der Enantiomerenüberschuss des zurückgebildeten **63c** bestimmt. Hier zeigt sich, dass während der Silylschützung lediglich ein leichter Rückgang des Enantiomerenüberschusses von 2% gegenüber dem eingesetzten Edukt auftrat (Schema 67).



Schema 67: TMS-Schützung des Thiadiazolins **63c** sowie Bestimmung des Enantiomerenüberschusses durch anschließende Hydrolyse mit HCl.

Um diese, wenn auch geringe, partielle Racemisierung während der TMS-Schützung mit BSTFA zu bestätigen, wurde in einem Kontrollexperiment **63c** zuerst TMS-geschützt und anschließend mit LiBH_4 reduziert. Dazu wurde die Reaktionslösung nach beendeter Silylierung am Hochvakuum getrocknet, der Rückstand erneut in THF aufgenommen und anschließend LiBH_4 zugegeben.

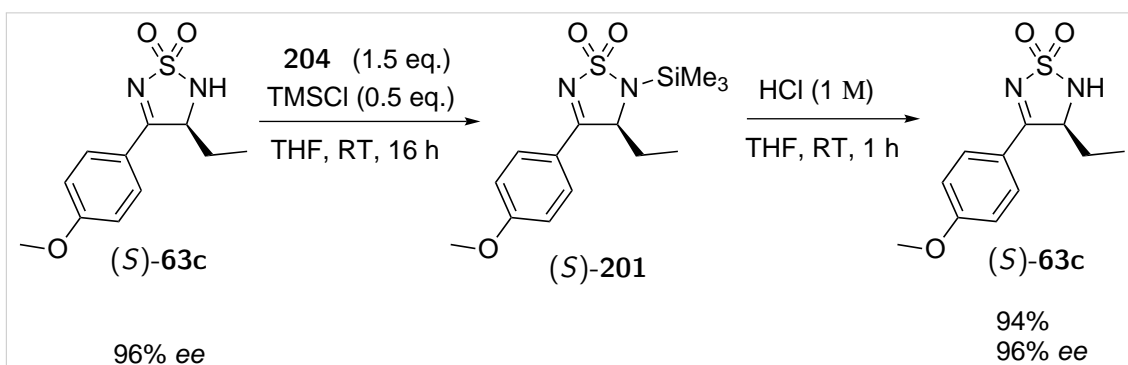
Unter diesen Bedingungen konnte lediglich die Bildung des ungeschützten Thiadiazolidins **43c** nachgewiesen werden. Der *ee* von **43c** betrug 93%, was einem Rückgang des *ee* um 3% gegenüber dem Edukt bedeutete (Schema 68).



Anhand dieses Versuches konnte einerseits gezeigt werden, dass die TMS-Schätzung von Thiadiazolidinen **63** mit BSTFA mit einer leichten Racemisierung des Produktes von ca. 3% einhergeht. Andererseits zeigte sich anhand des in Schema 68 dargestellten Versuches, dass die TMS-Schutzgruppe nicht stabil gegenüber einer Reduktion mit LiBH_4 ist.

Trotz der Abspaltung der TMS-Schutzgruppe bei der Reduktion mit LiBH_4 wurde eine Optimierung der TMS-Schätzung mit BSTFA bezüglich der auftretenden Racemisierung durchgeführt. Die Gründe hierfür werden in Kapitel D.5 im Rahmen des Aufbaus quartärer Kohlenstoffatome erläutert.

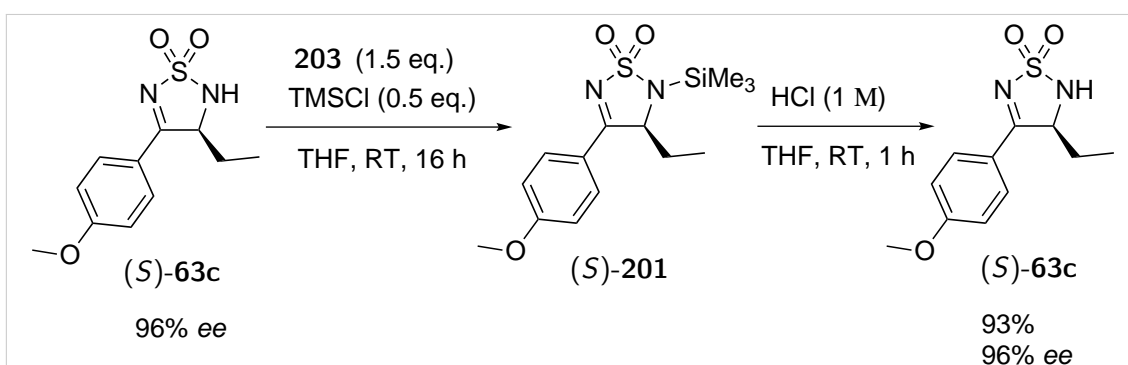
Oftmals werden bei Silylierungsreaktionen mit BSA oder BSTFA katalytische Mengen Me_3SiCl zur Steigerung der Reaktivität zugegeben.^[242] Eine katalytische Zugabe von Me_3SiCl bei der Silylierung von Thiadiazolidinen mit BSTFA hat dabei noch einen weiteren positiven Effekt. Me_3SiCl enthält aufgrund der Hydrolysereaktion mit der Luftfeuchtigkeit Spuren von HCl und sorgt somit für ein saures Reaktionsmilieu. Aus diesem Grund wurde in einem weiteren Silylierungsexperiment dem Reaktionsgemisch neben 1.5 Äquivalenten BSTFA ebenfalls 0.5 Äquivalente Me_3SiCl zugefügt. Zwar konnte bei dieser Reaktionsdurchführung keine Beschleunigung der Reaktion beobachtet werden, allerdings erfolgte die Silylierung und anschließende Hydrolyse mit HCl racemisierungsfrei (Schema 69).



Schema 69: TMS-Schätzung des Thiadiazolins **63c** mit BSTFA und katalytischer Menge TMSCl sowie anschließender Hydrolyse mit HCl.

TMS-Schätzung mit BSA in Gegenwart von TMS-Cl Im vorherigen Absatz konnte gezeigt werden, dass durch die Zugabe katalytischer Mengen TMSCl eine Silylierung von **63c** mit BSTFA unter racemisierungsfreien Bedingungen möglich war. In einem Testexperiment sollte deshalb untersucht werden, ob die TMS-Schätzung von **63c** mit BSA in Gegenwart katalytischer Mengen TMSCl ebenfalls möglich wäre. Dies würde die Synthese TMS-geschützter Thiadiazoline erheblich günstiger machen, da BSTFA rund fünfmal so teuer ist wie BSA.[†]

Die Umsetzung von **63c** mit BSA und TMSCl erfolgte unter den analogen Bedingungen wie die Silylierung mit BSTFA und führte nach 16 Stunden Reaktionszeit ebenfalls zu einer vollständigen Bildung des TMS-geschützten Thiadiazolins **201**. Eine Hydrolyse von **201** mit HCl bestätigte weiterhin, dass auch unter diesen Bedingungen keine Racemisierung auftrat (Schema 70).



Schema 70: TMS-Schätzung des Thiadiazolins **63c** mit BSA und katalytischen Mengen TMS-Cl sowie anschließender Hydrolyse mit HCl.

[†]83 g BSA: 86,80 € = 212,74 €/mol, 100 g BSTFA: 421,00 € = 1083,65 €/mol, Preise angefordert von Sigma-Aldrich® am 17.02.2014

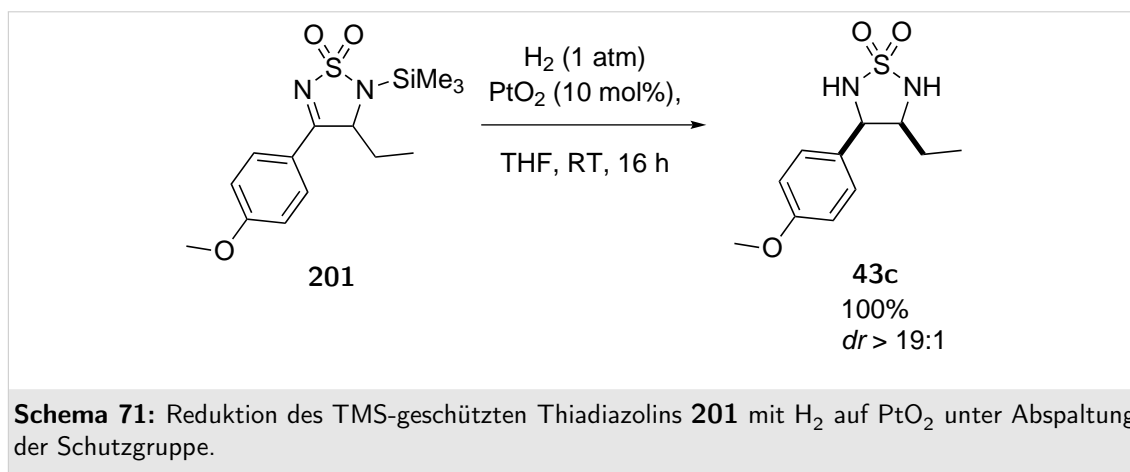
Somit kann zur Silylierung von Thiadiazolinen **63** auf das deutlich günstigere BSA zurückgegriffen werden.

Reduktion TMS-geschützter Thiadiazoline Nachdem das Problem der partiellen Racemisierung während der Schützung mit BSTFA gelöst werden konnte, sollte als nächstes geklärt werden, ob eine Reduktion des geschützten Thiadiazolins **201** unter Erhalt der Schutzgruppe möglich ist.

Da für die Hydrolyse während der LiBH_4 -Reduktion wahrscheinlich die Aufarbeitung mit verdünnter Salzsäure verantwortlich war, wurden verschiedene Varianten der Aufarbeitung getestet. Dazu wurde nach erfolgter Reduktion mit LiBH_4 alternativ mit Wasser, gesättigter NH_4Cl -Lösung sowie mittels tropfenweiser Zugabe von Essigsäure aufgearbeitet. In allen Fällen konnte jedoch nur das ungeschützte Thiadiazolidin **43c** nachgewiesen werden.

Im Rahmen der in Kapitel D.2 angestellten Untersuchungen zur Reduktion von Thiadiazolinen wurde ebenfalls die Reduktion mit Wasserstoff auf Pd/C betrachtet (siehe Tabelle 16). Bei heterogenen Hydrierungen ist keine wässrige Aufarbeitung nötig, weshalb diese Methode als besonders geeignet erschien, die Reduktion von **201** unter Erhalt der Schutzgruppe durchzuführen.

Bei der Reduktion von **201** mit H_2 und Pd/C in Ethanol konnte allerdings nur die Bildung nicht näher bestimmbarer Abbauprodukte beobachtet werden. Ein Lösungsmittelwechsel auf THF brachte ebenfalls keine Verbesserung. Schema 71).

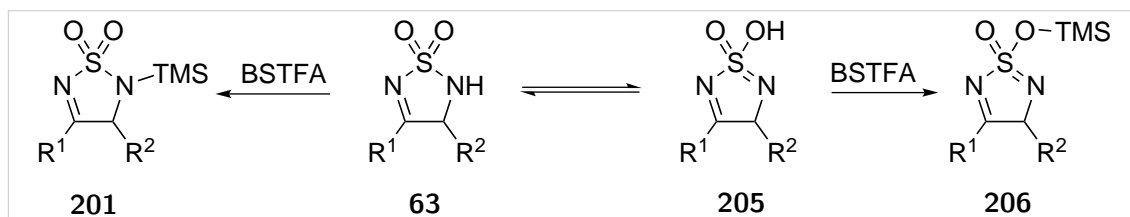


PtO_2 , auch bekannt unter dem Namen „Adam’s Catalyst“, ist ein reaktiverer heterogener Hydrierkatalysator als Pd/C.^[243] Bei der Umsetzung des TMS-geschützten Thiadiazolins mit PtO_2/H_2 erfolgt zwar die Reduktion der C,N-Doppelbindung, allerdings wurde ebenfalls die TMS-Schutzgruppe abgespalten, sodass als Produkt das

ungeschützte Thiadiazolidin **43c** in quantitativer Ausbeute erhalten wurde (

Zusammenfassung zur TMS-Schätzung von Thiadiazolinen In den vorherigen Kapiteln konnte gezeigt werden, dass die Schätzung des Thiadiazolins **63c** als Trimethylsilylamid sowohl mit BSTFA als auch mit BSA erfolgreich durchgeführt werden konnte. Dabei erfolgte die Reaktion mit BSA erst nach der Zugabe katalytischer Mengen Me_3SiCl zum Reaktionsgemisch. Diese Zugabe katalytischer Mengen Me_3SiCl hatte einerseits zur Folge, dass die Schätzung racemisierungsfrei durchgeführt werden konnte. Andererseits bestätigte dies die Beobachtung, dass TMSCl als Silylierungskatalysator bei Umsetzungen mit silylierten Acetamiden wirkt.^[242]

In allen bisher präsentierten Ergebnissen zur TMS-Schätzung von Thiadiazolinen wurde stillschweigend davon ausgegangen, dass die TMS-Gruppe an das Stickstoffatom gebunden ist. Betrachtet man jedoch die beiden in Schema 72 gezeigten Tautomere der Thiadiazoline, so besteht durchaus die Möglichkeit, dass die TMS-Schutzgruppe ebenfalls an ein Sauerstoffatom der SO_2 -Gruppe gebunden sein könnte. Hierfür müsste während der Silylierung das Tautomerengleichgewicht ausreichend auf der Seite des Sulfonimidats **205** und nicht auf der Seite des Thiadiazolins **63** liegen. Weiterhin ist neben der Bildung des Tautomers **205** durch Protonenwanderung (Prototropie) ebenfalls die Bildung von Tautomeren durch Wanderung einer Silylgruppe (Silotropie) bekannt. Somit könnte ebenfalls eine Wanderung der Silylschutzgruppe vom Stickstoff des silylgeschützten Thiadiazolins zum Sauerstoff hin erfolgen.



Schema 72: Schematische Darstellung einer möglichen O-Silylierung von Thiadiazolinen **63** durch auftreten einer Sulfamid-Sulfonimidat-Tautomerie.

Leider konnte im Rahmen dieser Arbeit kein Einkristall der Verbindung **201** erhalten werden, um zweifelsfrei aufklären zu können, wo die Schutzgruppe an **63c** gebunden ist. Einen ersten Hinweis liefert jedoch die Arbeit von Iley et al. Diese Arbeitsgruppe untersuchte die Struktur silylierter Sulfonamide mittels ^{29}Si NMR-Spektroskopie und fand dabei heraus, dass diese quasi ausschließlich in der Sulfonamid-Form vorliegen.^[244]

Als problematisch erwies sich die Reduktion des TMS-geschützten Thiadiazolins **63**. Sowohl bei der Verwendung von LiBH_4 als auch bei der heterogenen Hydrierung mit PtO_2/H_2 konnte lediglich das entschützte Thiadiazolidin **43c** isoliert werden. Ob im Falle der LiBH_4 -Reduktion die Abspaltung der Schutzgruppe bereits während der Reaktion oder aber erst bei der anschließenden Aufarbeitung erfolgte, lässt sich nicht sagen, da der Verlauf der Reaktion ohne deren Aufarbeitung nicht verfolgt werden kann.

Da die Schützung der Thiadiazoline **63** als Silylamide die einzige Möglichkeit darstellte, eine Schutzgruppe racemisierungsfrei aufzubringen, wurde an diesem Konzept festgehalten und eine Modifizierung der Schutzgruppe vorgenommen.

D.4.6. TBS-Schützung von Thiadiazolinen

In dem vorherigen Absatz konnte gezeigt werden, dass eine TMS-Schützung von Thiadiazolinen **63** racemisierungsfrei in nahezu quantitativer Ausbeute durch deren Umsetzung mit BSTFA bzw BSA sowie katalytischer Mengen TMSCl möglich ist. Trimethylsilylamine sind bekanntermaßen äußerst hydrolyseanfällig. Diese Hydrolyse-Anfälligkeit kann durch die Verwendung sterisch anspruchsvollere Silylschutzgruppen wie TBDPS oder TBS verringert werden. So ist, bezogen auf Silylenolether, die TBS-Schutzgruppe beispielsweise gegenüber einer Hydrolyse unter sauren Bedingungen ca. 2×10^4 -mal stabiler als die TMS-Gruppe; die TBDPS-Schutzgruppe sogar um den Faktor 5×10^6 .^[245]

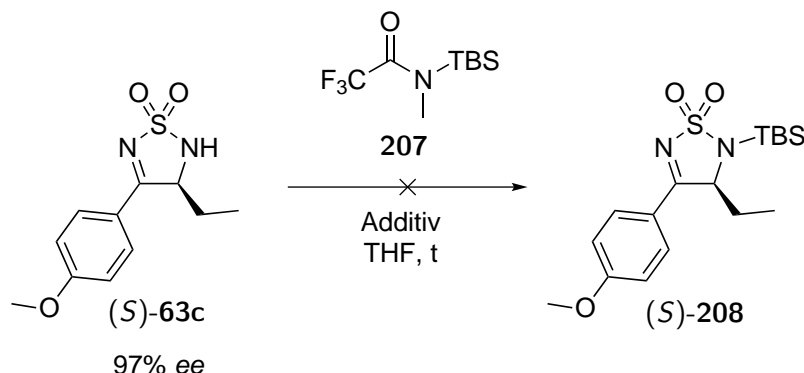
Verglichen mit BSA stellt *N,O*-Bis(*tert*-butyldimethylsilyl)acetamid (BMTBSA) das entsprechende bis-silylierte Acetamid zur Einführung einer TBS-Schutzgruppe dar. BMTBSA wurde erstmals von Mawhinney und Madson synthetisiert und zur Silylierung diverser Alkohole verwendet.^[246] Das entsprechende TBDPS-Derivat ist nicht literaturbekannt. Eine Synthese von *N,O*-Bis(*tert*-butyldiphenylsilyl)acetamid nach den oben genannten Bedingungen von Mawhinney aus Acetamid und TBDPSCl in Triethylamin gelang im Rahmen dieser Arbeit nicht und ist vermutlich auf den zu großen sterischen Anspruch der TBDPS-Gruppe zurückzuführen. Dies würde ebenfalls erklären, warum eine solche Verbindung nicht literaturbekannt ist.[†]

Versuche zur TBS-Schützung von Thiadiazolinen In einem ersten Versuch wurde das Thiadiazolin **63c** mit dem kommerziell erhältlichen *N-tert*-Butyldimethylsilyl-*N*-methyl-trifluoracetamid (**207**) umgesetzt, was allerdings zu

[†]Recherche durchgeführt am 18.02.2014

keinem Umsatz führte (Eintrag 1, Tabelle 31). Auch durch die Zugabe von 0.5 Äquivalenten TBSCl zum Reaktionsgemisch (Eintrag 2), sowie durch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur von 25 auf 50 °C (Eintrag 3) konnte keine Produktbildung erzielt werden.

Tabelle 31: Durchgeführte Experimente zur TBS-Schätzung des Thiadiazolins **63c** mit MTBSTFA (**207**).



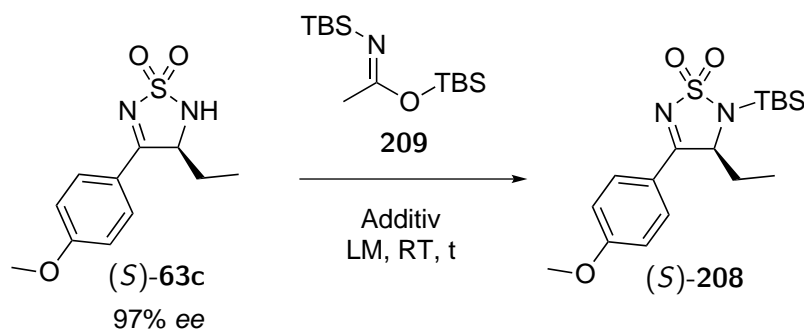
Nr.	207	Additiv	T (°C)	t (h)
1	1.5 eq.	–	25	19
2	1.5 eq.	TBSCl (0.5 eq.)	25	96
3	1.5 eq.	TBSCl (0.5 eq.)	50	72

Die Tatsache, dass keine Reaktion von **63c** mit dem einfach silylierten Trifluoroacetamid **207** erfolgte, gibt einen Hinweis darauf, warum bei den in Kapitel D.4.5 gezeigten Silylierungen mit BSA und BSTFA jeweils ein leichter Überschuss an Silylierungsreagenz nötig war. Offenbar reicht die Reaktivität einfach silylierter Acetamide nicht aus, die Amidfunktion von Thiadiazolinen **63** zu silylieren. Dieses Ergebnis deckt sich mit der bereits erwähnten von Klebe et al. gemachten Beobachtung, dass nur besonders reaktive Silylakzeptoren wie Alkohole mit einfach silylierten Acetamiden reagieren.^[238]

Umsetzungen mit BMTBSA Eine Synthese von *N,O*-Bis(*tert*-butyldimethylsilyl)trifluoroacetamid im Rahmen dieser Arbeit gelang aus ungeklärten Gründen leider nicht. Aus diesem Grund wurden die im Folgenden beschriebenen Versuchen mit dem weniger reaktiven *N,O*-Bis(*tert*-butyldimethylsilyl)acetamid (**209**) durchgeführt. Aufgrund der Erfahrungen, die bei den Silylierungsreaktionen mit BSA gemacht wurden (vgl. Schema 70), wurden diese Reaktionsbedingungen

auf die TBS-Schätzung von **63c** mit BMTBSA übertragen. Leider konnte unter diesen Bedingungen selbst nach einer Reaktionszeit von 48 h keine Produktbildung festgestellt werden (Eintrag 1, Tabelle 32).

Tabelle 32: Durchgeführte Experimente zur TBS-Schätzung des Thiadiazolins **63c** mit BMTBSA (**209**).



Nr.	209	Additiv	LM	t (h)	Ausbeute (%) ^a	ee 208 (%) ^b
1 ^c	2.0 eq.	TBSCl (0.5 eq.)	THF	48	0	–
2 ^c	2.0 eq.	–	THF	48	0	–
3 ^c	5.0 eq.	TBSCl (0.5 eq.)	THF	48	15 ^d	–
4 ^c	10 eq.	TBSCl (0.5 eq.)	THF	50	78	–
5 ^c	4.0 eq.	TBSCl (0.5 eq.)	CH ₂ Cl ₂	72	85	–
6	4.0 eq.	TBSCl (0.5 eq.)	CH ₂ Cl ₂	72	91	62
7	4.0 eq.	TBSCl (0.5 eq.)	CH ₂ Cl ₂	24	n.b. ^e	73
8	4.0 eq.	TMSCl (3.0 eq.)	CH ₂ Cl ₂	72	0 ^f	–
9	3.0 eq.	TBSCl (0.5 eq.) <i>p</i> TsOH (0.3 eq.)	CH ₂ Cl ₂	122	80	91
10	4.0 eq.	TBSCl (1.2 eq.) <i>p</i> TsOH (1.2 eq.)	CH ₂ Cl ₂	124	41 ^d	97
11 ^g	4.0 eq.	TBSCl (1.2 eq.) <i>p</i> TsOH (1.2 eq.)	DCE	24	0	–
12	3.0 eq.	TBACl (0.1 eq.)	CH ₂ Cl ₂	3.75	111 ^h	0

^a Isolierte Ausbeuten. ^b ee per HPLC an chiraler stationärer Phase bestimmt. ^c Reaktion mit racemischem Edukt. ^d Umsatz bestimmt mittels ¹H NMR-Spektroskopie. ^e Ausbeute wegen vorzeitigem Reaktionsabbruch nicht bestimmt. ^f Quantitative Bildung des TMS-geschützten Thiadiazolins **201**. ^g Reaktionsführung bei 84 °C. ^h Abtrennung eines oder mehrerer Nebenprodukte nicht möglich.

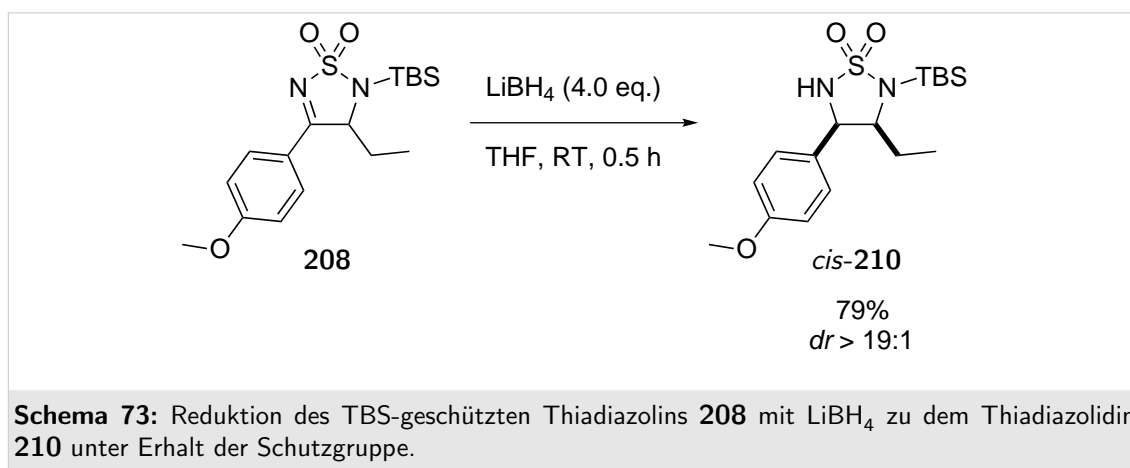
Als Kontrollexperiment wurde ebenfalls eine Umsetzung ohne Zugabe von TBSCl durchgeführt, bei der jedoch ebenfalls kein Umsatz festgestellt werden konnte (Eintrag 2). Die Bildung des gewünschten TBS-geschützten Thiadiazolins **208** konnte schließlich durch den Einsatz von 5.0 Äquivalenten BMTBSA erreicht werden. Die Ausbeute dieser Umsetzung betrug allerdings lediglich 15%, wobei das restliche Material in Form des Edukts zurückgewonnen wurde (Eintrag 3, Tabelle 32).

Nachdem bei der Verwendung von 5.0 Äquivalenten BMTBSA eine Bildung des TBS-geschützten Thiadiazolins **208** beobachtet werden konnte, wurde die Menge an eingesetzten BMTBSA nochmals auf 10 Äquivalente erhöht. Dies führte nach einer Reaktionszeit von 50 Stunden zu einem vollständigen Umsatz (Eintrag 4, Tabelle 32). Aufgrund des unökonomisch hohem Einsatzes an Silylierungsreagenz wurde ein Lösungsmittelwechsel von THF auf Dichlormethan durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass bereits bei der Verwendung von 4.0 eq. Silylierungsreagenz ein vollständiger Umsatz erreicht werden konnte. Die Ausbeute betrug 85%, wobei allerdings die Reaktionszeit mit 72 Stunden deutlich länger ausfiel (Eintrag 5, Tabelle 32).

Einschub: Reduktion TBS-geschützter Thiadiazoline Die deutlich größere Hydrolyse-Stabilität der TBS-Amide zeigte sich bereits daran, dass eine Reaktionsverfolgung mittels Dünnschichtchromatographie sowie eine säulenchromatographische Aufreinigung nach der TBS-Schätzung möglich waren. Um jedoch entscheiden zu können, ob eine Optimierung der TBS-Schätzung sinnvoll wäre, wurde das TBS-geschützte Thiadiazolin **208** mit Lithiumborhydrid umgesetzt, um zu überprüfen, ob die TBS-Schutzgruppe im Gegensatz zur TMS-Schutzgruppe während der Reduktion erhalten bleibt (Schema 73).

Hierzu wurde **208** in THF mit LiBH_4 umgesetzt. Nachdem ein vollständiger Umsatz des Eduktes mittels DC-Analytik festgestellt werden konnte, wurde die Reaktionslösung direkt säulenchromatographisch aufgereinigt. Dies führte beim Kontakt der Reaktionslösung mit dem Kieselgel zu der zu erwartenden Gasentwicklung, welche auf das Abreagieren der LiBH_4 -Reste zurückzuführen war. Das gewünschte TBS-geschützte Thiadiazolidin **210** konnte mit einer Ausbeute von 79% sowie einem *dr* von >19:1 isoliert werden (Schema 73). Somit hatte die TBS-Schutzgruppe keinen Einfluss auf die Diastereoselektivität der LiBH_4 -Reduktion.

Da sich das Abbrechen der LiBH_4 -Reduktion durch Kieselgel als erfolgreich herausgestellt hatte, wurden größere Reaktionsansätze in der Art und Weise aufgearbeitet, dass unter Rühren solange vorsichtige Kieselgel zur Reaktionslösung zugegeben wurde, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war.



Aufgrund der Tatsache, dass die TBS-Schutzgruppe sowohl bei einer säulenchromatographischen Aufreinigung als auch bei der Reduktion mit Lithiumborhydrid erhalten blieb, wurde eine Optimierung der TBS-Schätzung durchgeführt.

Beim Versuch der Silylierung von enantiomerenreinem Thiadiazolin **63c** betrug der Enantiomerenüberschuss von **208** unter den in Eintrag 5 gezeigten Reaktionsbedingungen 62% (Eintrag 6). Um zu überprüfen, ob die Racemisierung im Zusammenhang mit der langen Reaktionszeit stand, wurde die Reaktion unter analogen Bedingungen erneut durchgeführt, dieses Mal jedoch nach 24 Stunden Reaktionszeit vorzeitig abgebrochen. Die kürzere Reaktionszeit hatte zur Folge, dass **208** mit einem größeren Enantiomerenüberschuss von 73% isoliert werden konnte (Eintrag 7, Tabelle 32).

Der in Eintrag 7 beschriebene Versuch zeigt, dass die Zugabe von TBSCl nicht den selben positiven Effekt wie die Zugabe von TMSCl bei der BSA-Schätzung hatte, da die partielle Racemisierung nicht unterdrückt werden konnte. Dies liegt möglicherweise daran, dass aufgrund der größeren Hydrolyse-Stabilität der TBS-Gruppe das verwendete TBSCl nicht genügend HCl enthalten hatte und somit die Reaktionsbedingungen nicht so sauer wie bei der TMS-Schätzung waren.

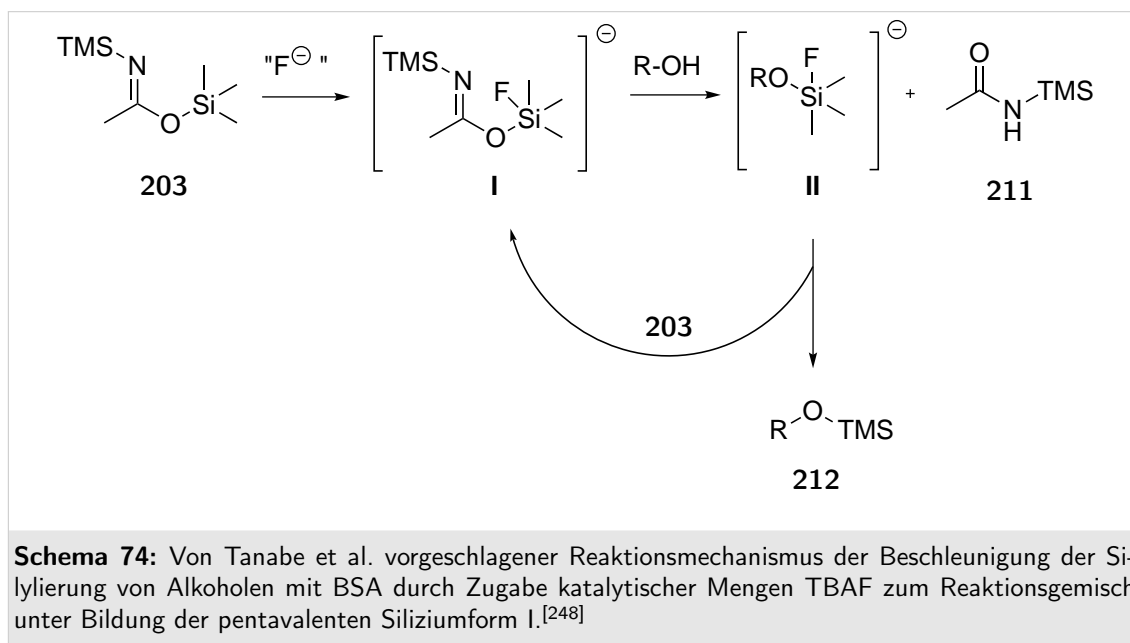
Aus diesem Grund wurde in dem in Eintrag 8 beschriebenen Experiment an Stelle von TBSCl TMSCl zum Reaktionsgemisch zugegeben. Um aufgrund der langen Reaktionszeit möglichst viel HCl im Reaktionsgemisch zu haben, wurden statt 0.5 eq. TMSCl 3.0 eq zugesetzt. Dies hatte allerdings zur Folge, dass nicht **208**, sondern das TMS-geschützte Thiadiazolin **201** gebildet wurde (Eintrag 8, Tabelle 32).

Eine Zugabe von 0.3 Äquivalente $p\text{TsOH}$ zum Reaktionsgemisch bewirkte, dass die partielle Racemisierung deutlich geringer ausfiel und **208** mit einem ee von 91% erhalten werden konnte. Problematisch war hingegen die lange Reaktionszeit von

122 Stunden. Eine Erhöhung der eingesetzten Menge an *p*TsOH auf 1.2 Äquivalente hatte zur Folge, dass auch die TBS-Schützung von **63c** racemisierungsfrei durchgeführt werden konnte. Allerdings betrug trotz einer Reaktionszeit von 124 Stunden der Umsatz lediglich 41% betrug (Eintrag 10).

Um zu überprüfen, ob eine Temperaturerhöhung zu einem besseren Umsatz und somit zu einer kürzeren Reaktionszeit führen würde, wurde die TBS-Schützung bei höherer Temperatur durchgeführt. Da der Siedepunkt von Dichlormethan jedoch mit 39.6 °C sehr niedrig liegt, wurde auf 1,2-Dichlorethan als Lösungsmittel gewechselt, dessen Siedepunkt bei vergleichbarer Polarität mit 83.5 °C deutlich höher liegt.^[247] Erstaunlicherweise konnte jedoch auch nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden kein Umsatz beobachtet werden (Eintrag 11, Tabelle 32).

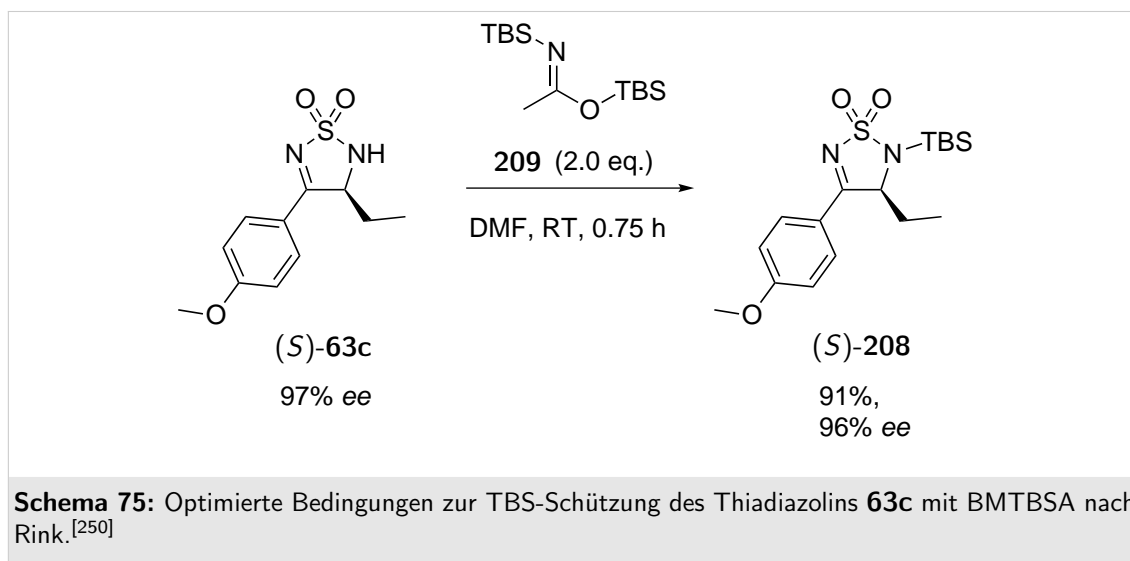
Tanabe et al. fanden heraus, dass die Zugabe katalytischer Mengen TBAF zu einer deutlichen Beschleunigung von Silylierungsreaktionen mit diversen Silylierungsreagenzien, u.a. BSA, führt. Die Arbeitsgruppe um Tanabe vermutete dabei, dass die Reaktionsbeschleunigung auf die Bildung der pentavalenten Siliziumspezies **I** zurückzuführen ist (Schema 74).^[248]



Da kein wasserfreies TBAF bzw. keine TBAF-THF-Lösung zur Verfügung stand, wurde für die Silylierung mit BMTBSA auf TBACl zurückgegriffen. Dazu wurden zusätzlich zu 3.0 eq. des Silylierungsmittels 10 mol% TBACl zur Reaktionslösung gegeben. Auch hier konnte eine deutliche Beschleunigung der Silylierung festgestellt

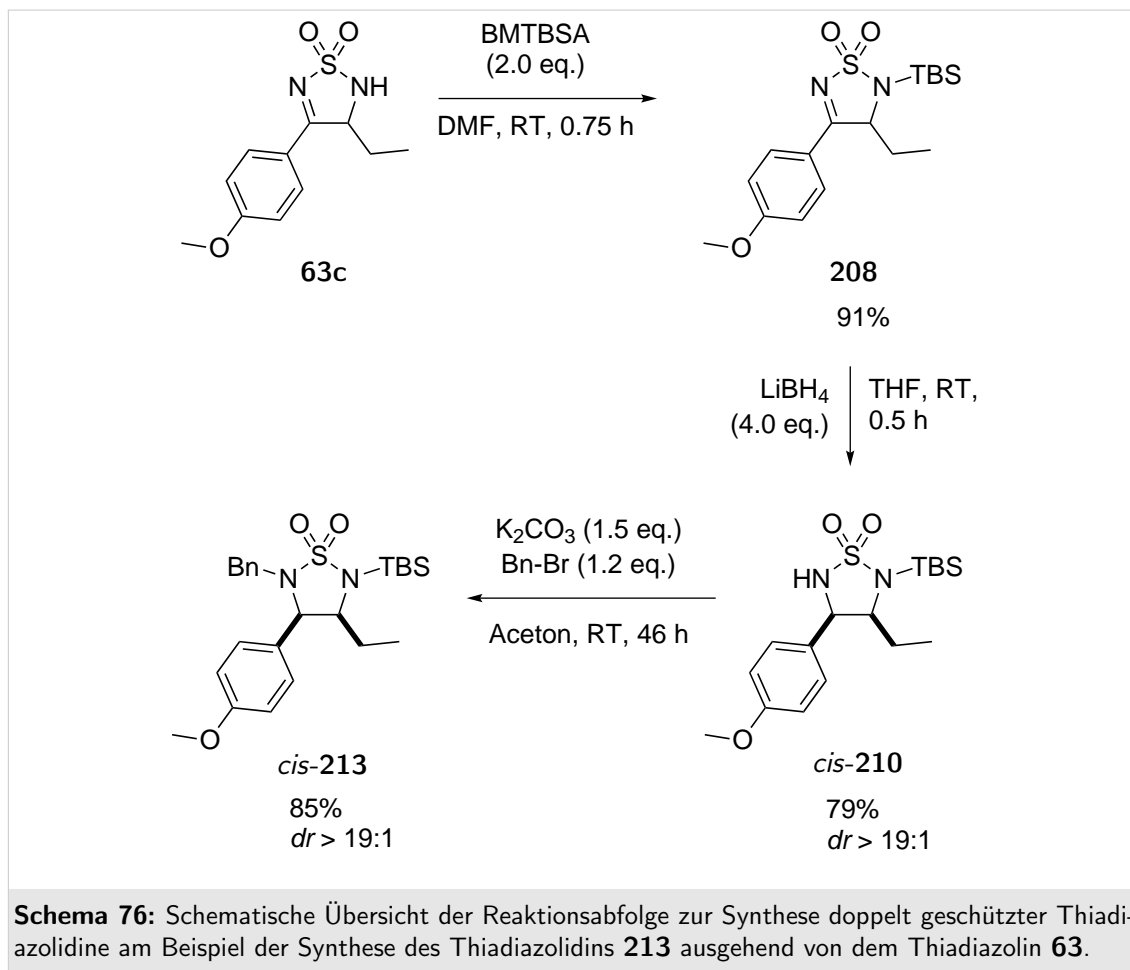
werden, da bereits nach 3.75 Stunden ein vollständiger Umsatz erreicht wurde. Leider stellte sich heraus, dass **208** racemisch anfiel (Eintrag 12, Tabelle 32).

Besonders der Vergleich der TBS-Schützungen in THF und Dichlormethan verdeutlichen, wie empfindlich Silylierungsreaktionen auf die Wahl des verwendeten Lösungsmittels reagieren. Gängige Lösungsmittel für die Übertragung von Silylgruppen mittels BSA (**203**) aber auch anderer silylierter Acetamide sind THF, Dichlormethan aber auch DMF oder Acetonitril. Dabei stellte sich heraus, dass die Silylierung mit BSA besonders gute Ergebnisse im Bezug auf den Umsatz sowie die Reaktionszeit in DMF liefert.^[249] Dies konnte M. Rink im Rahmen seiner auf dieser Arbeit aufbauenden Masterarbeit ebenfalls für TBS-Schätzung von **63c** mit BMTBSA zeigen.^[250] Der Lösungsmittelwechsel von Dichlormethan zu DMF führte zu einer enormen Beschleunigung der Reaktion (Reaktionszeit: 0.75 h). Diese Beschleunigung ist vermutlich ebenfalls der Grund dafür, dass während der TBS-Schätzung in DMF quasi keinerlei Racemisierung zu beobachten ist (Schema 75).



Fazit zur TBS-Schätzung von Thiadiazolinen mit BMTBSA Auch die Schätzung der Amidfunktion von Thiadiazolinen als TBS-Amide gelingt in hohen Ausbeuten und quasi racemisierungsfrei. Die größere Stabilität der TBS-Schutzgruppe zeigte sich daran, dass sowohl eine säulenchromatographische Aufreinigung als auch die Reduktion des TBS-geschützten Thiadiazolins **208** mit LiBH_4 ohne Verlust der Schutzgruppe in sehr guten Ausbeuten von $>90\%$ möglich ist. Dies bedeutet, dass das Problem der Synthese orthogonal geschützter Thiadiazolidine, Diamine sowie Diaminocarbonsäuren gelöst ist.

Als Beispiel für die entwickelte Reaktionssequenz ist in Schema 76 die Synthese des 2-*tert*-Butyldimethylsilyl-3-ethyl-4-(4-methoxyphenyl)-5-benzylthiadiazolidins (**213**) ausgehend von dem Thiadiazolin **63c** dargestellt. Auch der neu hinzugekommenen Reaktionsschritt, die Benzylierung des TBS-geschützten Thiadiazolidins **210** gelang dabei in einer sehr guten Ausbeute von 85%.



Die in Schema 76 gezeigte Reaktionssequenz wurde nicht mehr mit enantiomerenreinem Material durchgeführt. Da sich im Rahmen dieser Arbeit jedoch herausgestellt hatte, dass die Thiadiazolidine **43** unter basischen Bedingungen nicht mehr racemisieren, ist davon auszugehen, dass die Synthese zweifach geschützter Thiadiazolidine racemisierungsfrei erfolgt.

Die Beobachtungen von Klebe et al., dass unreaktivere Silylgruppenakzeptoren wie Amide nicht mit monosilylierte Acetamiden reagieren, konnte dadurch untermauert werden, dass keine Übertragung einer TBS-Gruppe von dem monosilylierten Trifluoracetamid **207** auf das Thiadiazolin **63c** erfolgte.^[238]

Diese Tatsache bedeutet im Umkehrschluss, dass, bezogen auf Silylierungsreaktionen, Thiadiazoline in ihrem Bestreben nach dem Austausch des Amid-Protons gegen eine Silylgruppe eher die Reaktivität von Carbonsäureamiden zeigen.

Leider konnte ebenfalls von dem TBS-geschützten Thiadiazolin **208** kein Einkristall erhalten werden, um die bereits geäußerte Vermutung zu bestätigen, dass die Silylschutzgruppe am Stickstoffatom und nicht an einem Sauerstoffatom der Sulfonamid-Funktionalität gebunden ist. Aufgrund der deutlich größeren Stabilität des Thiadiazolins **208** im Gegensatz zu dem TMS-geschützten Thiadiazolin **201** sollte man sich bei der Züchtung von Einkristallen jedoch auf die TBS-geschützten Verbindungen konzentrieren.

Aufgrund der großen Hydrolyse-Stabilität des TBS-geschützten Thiadiazolins **208** konnte im Gegensatz zu dem TMS-geschützten Thiadiazolin dessen Reduktion mit LiBH_4 per DC-Analytik verfolgt werden. Dies ermöglichte es, eine exakte Reaktionszeit der LiBH_4 -Reduktion anzugeben (30 Minuten, siehe Schema 73). Dies bedeutet, dass die Reduktion des TBS-geschützten Thiadiazolins deutlich schneller erfolgt als die Reduktion des ungeschützten Thiadiazolins.

D.5. α -tertiäre Amine

Die enantioselektive organische Synthese spielt, wie bereits in der Einleitung dieser Arbeit erwähnt, eine immer größere Rolle bei der Entwicklung neuer Synthesemethoden. Besonders der Aufbau von chiralen quartären Kohlenstoffzentren stellt dabei auch heute noch eine anspruchsvolle Aufgabe dar. Quartäre Kohlenstoffe unterscheidet man dahingehend, ob ausschließlich Kohlenstoffreste an das quartäre Zentrum gebunden sind oder ob einer oder mehrere der vier Substituenten Heteroatome sind. Diese Arbeit beschränkt sich auf die Betrachtung Heteroatom-substituierter quartärer Kohlenstoffe, genauer α -tertiärer Amine. Eine Übersicht über etliche der wichtigsten Methoden zum Aufbau rein Kohlenstoff-substituierter quartärer Zentren findet sich in den beiden Übersichtsartikeln von Corey und Guzman-Perez^[251] sowie Christoffers und Mann.^[252]

D.5.1. Anwendungen und bekannte Synthesen α -tertiärer Amine

Anwendungen α -tertiäre Amine und Aminosäuren stellen wertvolle Synthesebausteine in der Chemie dar. Dies liegt unter Anderem daran, dass dieses Strukturmotiv oftmals in der Natur zu finden ist.^[253] Besonders α -quartäre Aminosäuren zeigen oftmals eine biologische Aktivität, wie beispielsweise (*S*)- α -Methyldopa (**214**, Abbildung 22), welches unter dem Handelsnamen Adomed[®] als eines der ersten Medikamente zur Behandlung von Bluthochdruck eingesetzt wurde.^[254,255]

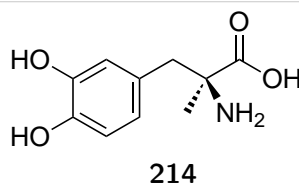


Abbildung 22: (*S*)-Methyldopa (**214**), eines der ersten Antihypertonika.

Besonders wichtig sind α -quartäre Aminosäuren jedoch für die Peptidforschung. Der Austausch natürlicher Aminosäuren gegen α -quartäre Aminosäuren, insbesondere α -Methylaminosäuren, hat einen entscheidenden Einfluss auf die Konformation des Peptids. Dies liegt an der hohen Stabilität am quartären Chiralitätszentrum. Dies ermöglicht es, durch den Austausch einzelner Aminosäuren von Peptiden durch α -quartäre Aminosäuren, konformativ eingeschränkte und somit metabolisch stabile Peptidsequenzen zu synthetisieren. Somit kann beispielsweise die Reaktivität von

Enzymen beeinflusst bzw. optimiert werden.^[256] Einen Überblick über aktuelle Synthesen α -quartärer Aminosäuren findet sich in den beiden Übersichtsartikeln von Cativiela und Dias-de-Villegas.^[257, 258]

Bei den bisher angesprochenen Anwendungen wurden α -tertiäre Amine und α -quartäre Aminosäuren mit lediglich einer Aminofunktion betrachtet. Allerdings sind ebenfalls etliche Anwendungen α -tertiärer Amine bekannt, bei denen es sich um α -tertiäre 1,2-Diamine handelt. 1,1-Diaryl-2-alkyl-1,2-diamine, wie das (*R*)-DAIPEN (**215**, Abbildung 23), kommen beispielsweise als chirale Liganden von Übergangsmetallkatalysatoren bei der enantioselektiven Hydrierung von Aminoketonen^[259] und Ketonen zur Anwendung.^[260]

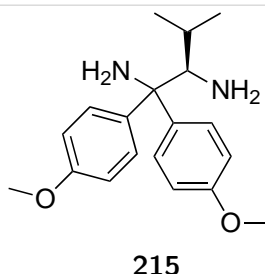
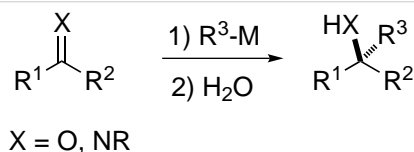


Abbildung 23: (*R*)-DAIPEN (**215**), ein Ligand für Übergangsmetallkatalysatoren zur Hydrierung von Carbonylfunktionen.

Synthese α -tertiärer Amine Für den Aufbau Heteroatom-substituierter quartärer Kohlenstoffe stehen eine ganze Reihe verschiedener Synthesemethoden zur Verfügung.^[261, 262] Die wahrscheinlich am weitesten verbreitete Methode ist dabei die 1,2-Addition von Kohlenstoffnukleophilen an prochirale Ketone und Ketimine. Als Produkte erhält man hierbei tertiäre Alkohole, bzw. α -tertiäre Amine, wie in Schema 77 dargestellt ist.



Schema 77: Schematisches Beispiel zum Aufbau heteroatom-substituierter quartärer Kohlenstoffatome durch Addition eines Kohlenstoff-Nukleophils an Ketone, bzw. Ketimine.

Die in Schema 77 gezeigte Umsetzung führt zur Bildung lediglich eines Enantiomers, falls die Addition des Nukleophils selektiv nur aus einem Halbraum des Ketons/Ketimins erfolgt. Die Differenzierung der enantiotopen Seiten bei der Addition

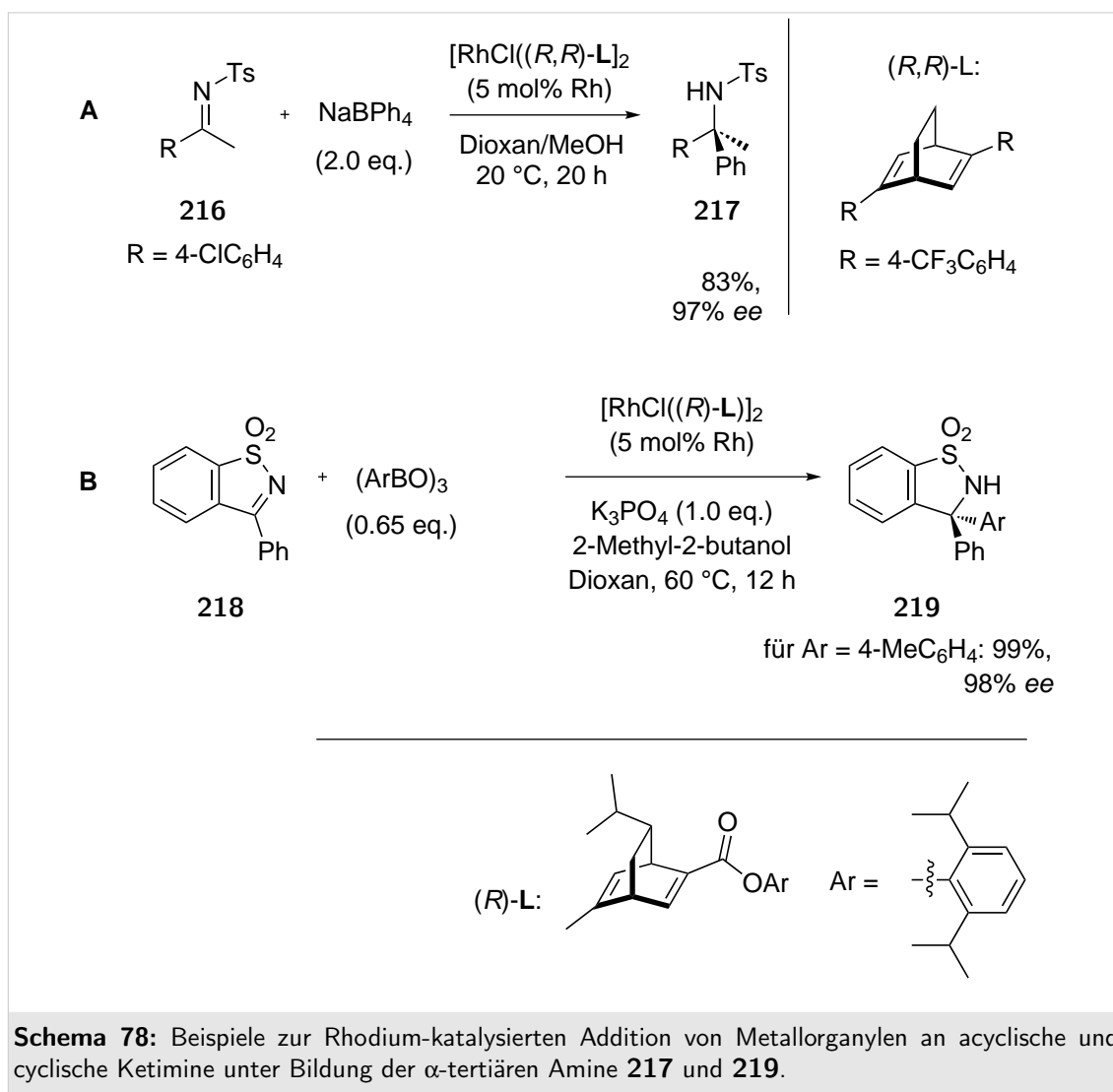
an Ketone bzw. Ketimine ist jedoch oftmals nicht eindeutig, da, im Gegensatz zu beispielsweise Aldehyden, der sterische Anspruch sowie der elektronische Charakter der beiden Reste des Ketons oftmals recht ähnlich ist. Aus diesem Grund erfolgt die Addition in der Regel in Gegenwart eines chiralen Übergangsmetall-Katalysators, wie beispielsweise diverser kupferbasierter Katalysatoren.^[263]

Enantioselektive Addition von Kohlenstoff-Nukleophilen an Ketimine Die Übergangsmetall-katalysierte Addition von Kohlenstoffnukleophilen an Aldimine ist bereits seit langer Zeit Gegenstand der Forschung. Einen guten Einstieg in dieses Themengebiet bietet ein umfangreicher Review von Kobayashi et al.^[264]

Über die stereoselektive Addition von Metallorganylen an Ketimine sind hingegen erst relativ wenige Arbeiten veröffentlicht worden.^[265–267] Dies liegt unter anderem an der teilweise recht problematischen Synthese stabiler Ketimine. So lassen sich elektronenarme Ketimine, wie zum Beispiel *N*-Tosylimine zwar schwieriger herstellen als elektronenreiche Ketimine, sind allerdings bei Weitem nicht so hydrolyseanfällig. Trotzdem erfreuen sich Additionsreaktionen von Metallorganylen an Ketimine in den letzten Jahren eines enorm gestiegenen Interesses.

Additionen von Metallorganylen an Ketimine werden oftmals Rhodium-katalysiert durchgeführt. So addierten Hayashi et al. Rhodium-katalysiert sowohl Natriumtetraphenylborate an acyclische *N*-Tosylimine **216** (Schema 78, **A**),^[268] als auch Arylboroxine an cyclische *N*-Tosylimine **218** (Schema 78, **B**).^[269]

Thiadiazole **52** gehören ebenfalls zur Gruppe der cyclischen Ketimine. In der Literatur sind bisher jedoch nur wenige Beispiele zur Addition von Metallorganylen an **52** bekannt. Pansare et al. addierten, wie bereits in Schema 12 gezeigt, Grignard-Verbindungen ohne die Zugabe eines Katalysators an die symmetrisch substituierten Thiadiazole **52k** und **52q**.^[65]

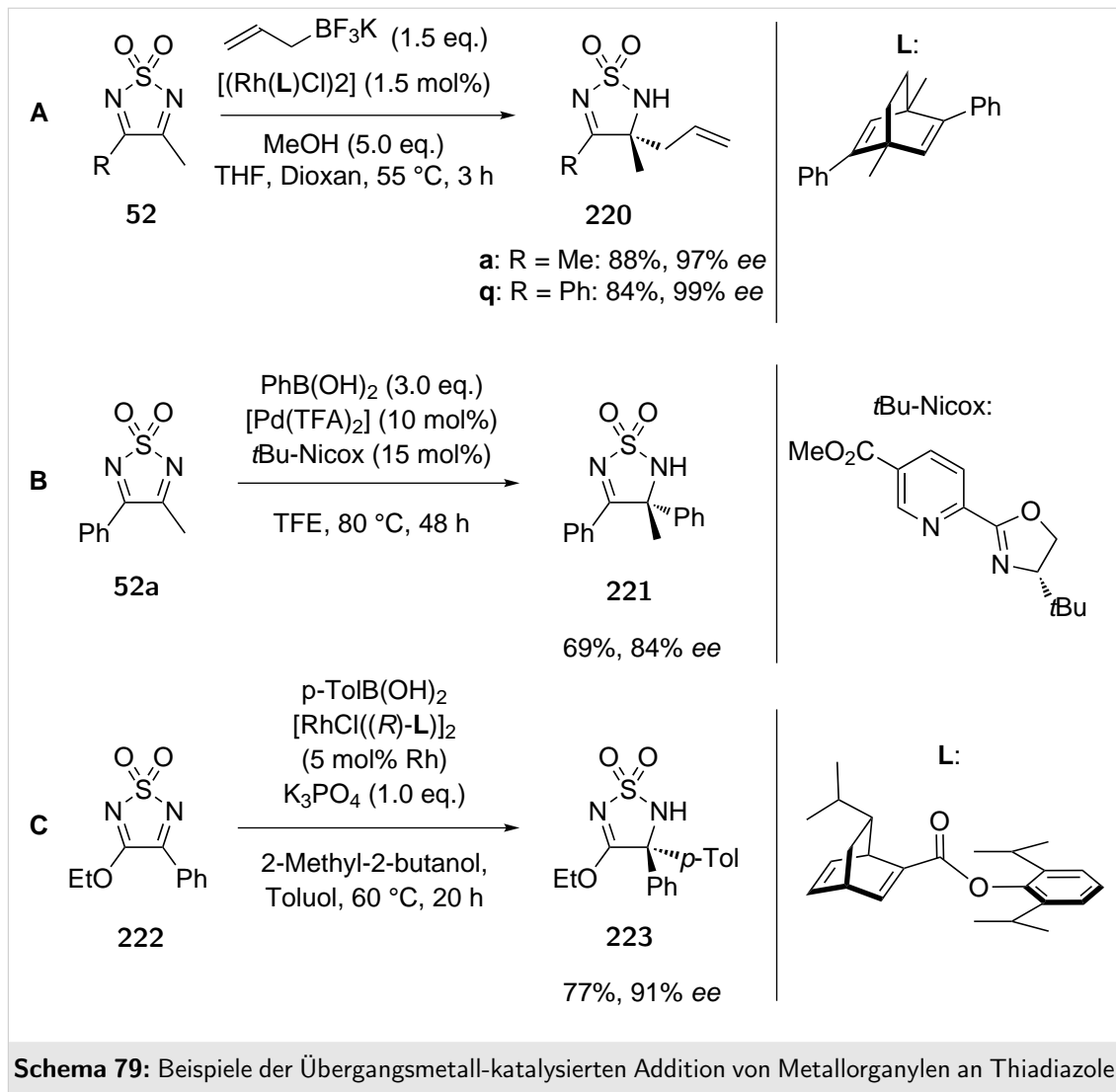


Schema 78: Beispiele zur Rhodium-katalysierten Addition von Metallorganylanen an acyclische und cyclische Ketimine unter Bildung der α -tertiären Amine **217** und **219**.

Die enantioselektive Addition von Metallorganylanen an Thiadiazole gelang erstmals der Arbeitsgruppe um Lam im Jahr 2012, die Rhodium-katalysiert Allyltrifluorborat an die Thiadiazole **52a** und **52q** addierten (**A**, Schema 79).^[270] Eine Erweiterung dieser Synthesemethode um vier weitere Beispiele wurde 2013 von Lam et al. nachgereicht.^[271]

Neben den von Lam et al. durchgeführten Allylierungen ist weiterhin die Übergangsmetall-katalysierte Arylierung von Thiadiazolen bekannt. Yang und Zhang verwendeten dafür als Edukt ebenfalls das Thiadiazol **52a**, führten die Arylierung allerdings Palladium-katalysiert durch (**B**, Schema 79).^[272] Hayashi et al. arylierten Rhodium-katalysiert, allerdings unterschieden sich die verwendeten Thiadiazole in ihrer Struktur von den in dieser Arbeit betrachteten insofern, dass diese

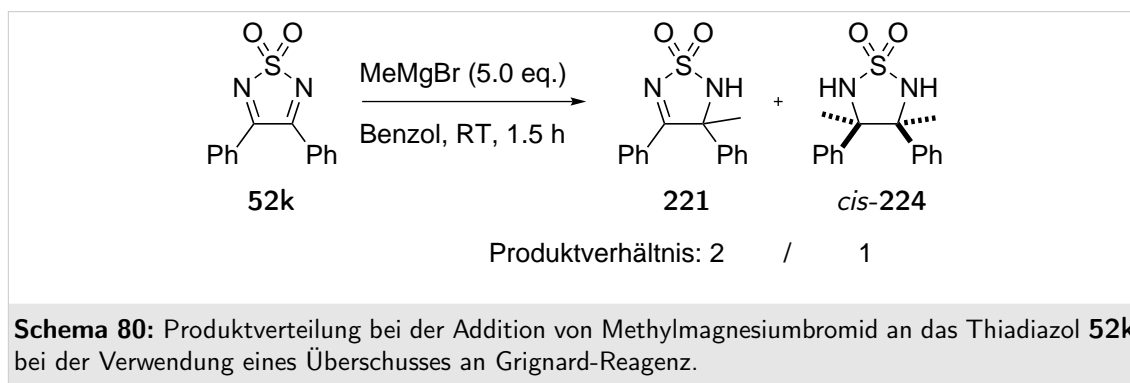
entweder monosubstituiert waren oder, im Falle disubstituierter Thiadiazole, neben einem Phenylrest einen heteroatom-gebundenen Substituenten trugen (C, Schema 79).^[273]



D.5.2. Addition an Thiadiazoline

Vorarbeiten Über die Addition von Nukleophilen an Thiadiazoline **63** existiert bisher lediglich die Arbeit von Mirifico et al., die Ethylendiamin an das Thiadiazolin **63k** addierten,^[274] sowie die bereits erwähnte Arbeit von Pansare et al. über die Addition von Grignard-Verbindungen an Thiadiazole **52**.^[65] Hierbei beobachteten Pansare et al., dass bei einem deutlichen Überschuss des verwendeten Grignard-Reagenzes die Alkylierung beider Iminfunktionen der Thiadiazole erfolgte (Schema 80). Dies bedeutet, dass Pansare et al. ebenfalls die Grignard-Addition

an Thiadiazoline **63** beobachteten, da sich **224** durch die Addition eines zweiten Äquivalents MeMgBr an das Thiadiazolin **221** bildet.



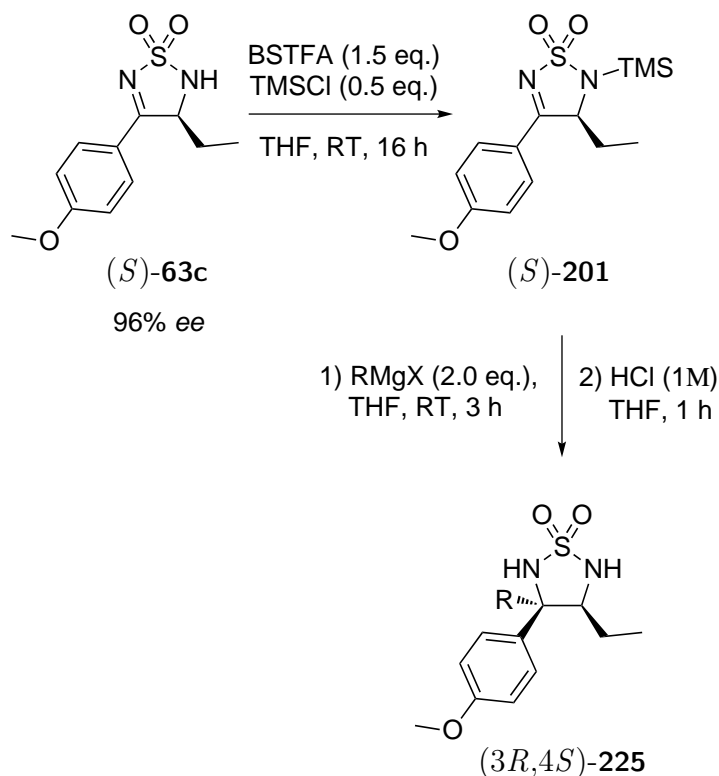
Addition von Grignard-Verbindungen an Thiadiazoline Bei der Reduktion von Thiadiazolinen **63** mit Borhydriden zeigte sich, dass diese hoch diastereoselektiv abläuft. Dies wurde damit begründet, dass die Addition des Hydridions unter einer Art „Cram-Chelat-Kontrolle“ erfolgt (siehe Kapitel D.2). Diese Substratkontrolle ist ebenfalls bei der Addition von Metallorganyle an Thiadiazoline zu erwarten, sodass der Einsatz eines chiralen Katalysators überflüssig sein sollte.

Grignard-Reagenzien sind, wie viele andere Metallorganyle, basische Verbindungen. Dies bedeutet aufgrund der bisher erzielten Ergebnisse, dass die Addition an enantiomerenreine Thiadiazoline unter einer partiellen — wenn nicht sogar vollständigen — Racemisierung erfolgen würde. Aus diesem Grund wurde das TMS- sowie das TBS-geschützte Thiadiazolin **201** bzw **208** als Edukt verwendet. Dabei wurde im Falle des TMS-geschützten Thiadiazolins **201** zuerst die TMS-Schützung durchgeführt und das erhaltene Rohprodukte direkt in THF gelöst und mit der entsprechenden etherischen Grignard-Lösung versetzt. Aufgrund der wässrigen Aufarbeitung konnten als Reaktionsprodukte in diesen Fällen die ungeschützten 3,3,4-trisubstituierten Thiadiazolidine **225** erhalten werden (Tabelle 33, vgl. hierzu Kapitel D.4.5).

Wie aus Tabelle 33 zu erkennen ist, gelang es, verschiedene Magnesiumorganyle in sehr guten Ausbeuten von ca. 90% an **201** zu addieren. Aus den bereits genannten Gründen musste die Ausbeute über beide, in Tabelle 33 gezeigte Reaktionsstufen bestimmt werden. Da jedoch von einem nahezu quantitativen Umsatz bei der TMS-Schützung ausgegangen werden kann, werden die in Tabelle 33 angegebenen Ausbeuten in etwa denen der Grignard-Addition entsprechen. Lediglich die Ausbeute von 55% bei der Addition von 4-Fluorphenylmagnesiumbromid lag deutlich unter den

Erwartungen. Dies war damit zu erklären, dass bei dieser Reaktion aus unbekannten Gründen kein vollständiger Umsatz erreicht werden konnte. Eine Verdopplung der Menge an eingesetztem Grignard-Reagenz im Rahmen einer Optimierungsreaktion führte dabei zu keiner Steigerung des Umsatzes.

Tabelle 33: Ergebnisse der Addition von Grignard-Reagenzien an das TMS-geschützte Thiadiazolin 201.



Nr	225	R	Ausbeute (%) ^a	<i>dr</i> 225 (%) ^b	<i>ee</i> 225 (%) ^c
1	a	Me	90	>19:1	96
2	b	Vinyl	90	>19:1	— ^d
3	c	Ph	88	>19:1	96
4	d	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	55	>19:1	94

^a Isolierte Ausbeute über beide Reaktionsstufen bestimmt. ^b *dr* per ¹H NMR-Experiment aus den Rohprodukten bestimmt. ^c *ee* per HPLC an chiraler stationärer Phase bestimmt. ^d Keine Trennbedingungen der Enantiomere mittels HPLC-Chromatographie gefunden.

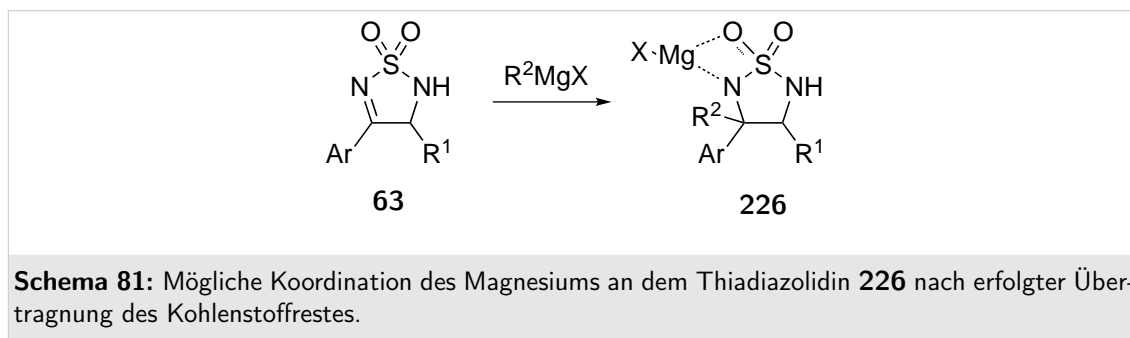
Wie zuvor vermutet, war die Diastereoselektivität der Additionen ausgezeichnet. In allen Fällen erfolgte die Addition der Grignard-Verbindung ausschließlich aus dem

weniger gehinderten Halbraum.

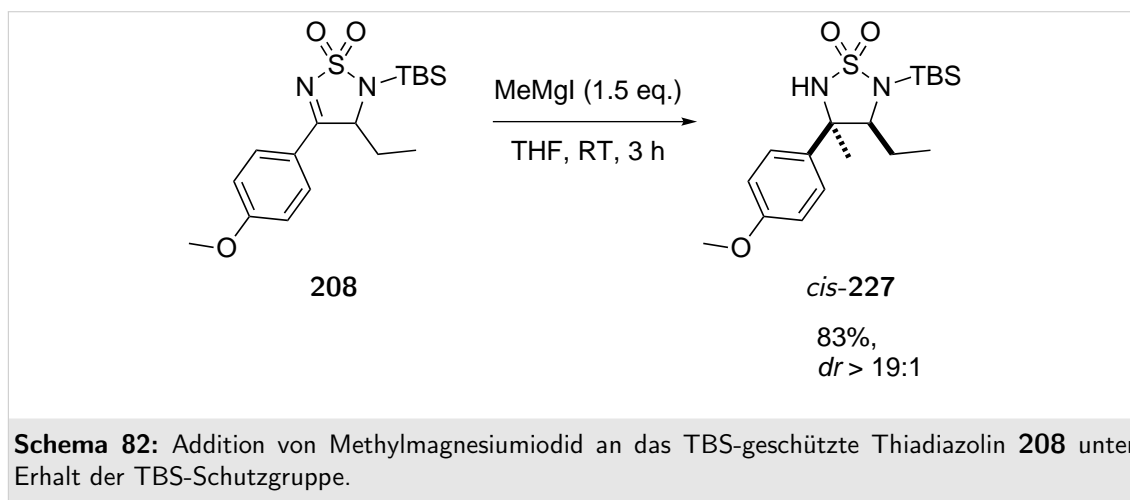
Erfreulich war weiterhin, dass die Addition der basischen Grignard-Reagenzien nur im Falle der Addition von 4-Fluorphenylmagnesiumbromid unerklärlicherweise zu einer geringen partiellen Racemisierung führte.

Um nach der Addition von Grignard-Verbindungen an das TMS-geschützte Thiadiazolin **201** direkt geschützte Thiadiazolidine zu erhalten, wurde versucht, die Grignard-Addition nicht durch Hydrolyse, sondern durch Zugabe eines Alkylierungsmittels abubrechen. Hierbei konnte jedoch sowohl bei der Zugabe von Methyljodid als auch bei der Zugabe von Benzylbromid sowie Boc_2O kein Umsatz beobachtet werden; es wurden die ungeschützten Produkte **225** erhalten.

Der Grund hierfür liegt möglicherweise daran, dass das Magnesium zu fest an dem Thiadiazolidin koordiniert ist und somit kein nukleophiler Angriff des Stickstoffs an dem Alkylierungsmittel, bzw. dem Boc_2O möglich ist (Schema 81).



Die Addition von Grignard-Verbindungen an das TBS-geschützte Thiadiazolin **208** war ebenfalls erfolgreich (Schema 82).



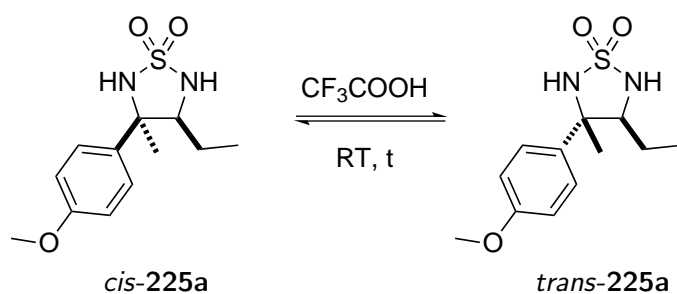
Da **208** nach der TBS-Schätzung isoliert werden konnte, war es möglich, eine exakte Ausbeute für die Grignard-Addition an **208** anzugeben. Diese fiel mit 83% nur geringfügig niedriger aus als die in Tabelle 33 über 2 Stufen angegebenen Ausbeuten für die Grignard-Addition an das TMS-geschützte Thiadiazolin.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Addition von MeMgI an **208** lediglich an racemischem Startmaterial durchgeführt. Rink konnte jedoch in seinen auf dieser Arbeit beruhenden Untersuchungen zeigen, dass auch diese Reaktion racemisierungsfrei verläuft.^[250]

Isomerisierung 3,3,4-trisubstituierter Thiadiazolidine *Cis*-3,4-disubstituierte Thiadiazolidine können durch die Behandlung mit starker Säure in die entsprechenden thermodynamisch stabileren *trans*-konfigurierten Thiadiazolidine umgewandelt werden (vgl. dazu Kapitel B.3). Anhand eines Beispiels sollte ebenfalls getestet werden, wie sich 3,3,4-trisubstituierte Thiadiazolidine **225** im Hinblick auf die Isomerisierung mit starker Säure verhalten würden.

Dazu wurde *cis*-**225a** in Trifluoressigsäure gerührt (Tabelle 34). Hier stellte sich heraus, dass keine vollständige Isomerisierung möglich war, sondern sich bereits nach fünf Stunden Reaktionszeit ein Gleichgewicht zwischen den beiden Formen einstellte (Tabelle 34).

Tabelle 34: Ergebnisse der Isomerisierung des 3,3,4-trisubstituierten Thiadiazolidins *cis*-**225a** mit Trifluoressigsäure.



Nr	t / h	<i>cis</i> / <i>trans</i> - 225a
1	5	1 / 2.7
2	22	1 / 2.6

Auch beim Rühren des 3,3,4-trisubstituierten Thiadiazolidins **225a** in TFA ist somit

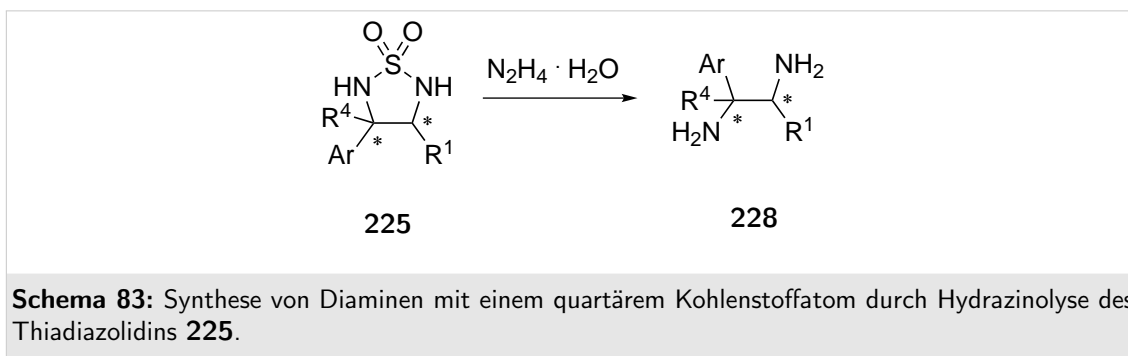
eine Isomerisierung zu beobachten. Diese läuft allerdings nicht vollständig ab. Bei der Isomerisierung von Thiadiazolidinen handelt es sich, wie bereits in Schema 19, Kapitel B.3 erwähnt, um eine Gleichgewichtsreaktion. Dieses liegt bei der in Tabelle 34 gezeigten Reaktion offenbar bei einem Verhältnis von ca. 2.6:1 zu Gunsten des *trans*-Thiadiazolidins. Dies lässt sich damit erklären, dass die durch die Grignard-Addition eingeführte Methylgruppe sterisch anspruchsvoller als ein Wasserstoffatom im Falle der Thiadiazolidine **43** ist. Dies hat zur Folge, dass es bei dem isomerisierten *trans*-Thiadiazolidin ebenfalls zu sterischen Wechselwirkungen kommt, und zwar zwischen dem Methyl- und dem Ethylsubstituenten und somit keine vollständige Isomerisierung erfolgt.

Die Isomerisierung eines der synthetisierten 3,3-disubstituierten Thiadiazolidine wurde nicht durchgeführt. Hier würde man jedoch erwarten, dass das Verhältnis zwischen *cis*- und *trans*-Form ungefähr 1:1 betragen sollte, da beide Formen energetisch auf einem ähnlichen Niveau liegen dürften.

Fazit zur Addition von Grignard-Verbindungen an Thiadiazoline Die Addition verschiedener Grignard-Reagenzien an Thiadiazoline konnte erfolgreich in sehr guten Ausbeuten und hoch diastereoselektiv durchgeführt werden.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass diese Addition racemisierungsfrei verläuft, was eines Kommentars bedarf. In Kapitel D.2.3 wurden Überlegungen zur Racemisierung von Thiadiazolinen unter basischen Bedingungen angestellt. Der präsentierte Vorschlag beruht dabei auf einer Deprotonierung an dem C-3-Kohlenstoffatom des Thiadiazolins (vgl. Schema 29). Diese Vermutung wurde durch die racemisierungsfreie Addition von Grignard-Verbindungen an Thiadiazoline widerlegt. Scheinbar scheint eine Schützung der Amidfunktion von Thiadiazolinen **63** auszureichen, damit keine Racemisierung mehr unter basischen Bedingungen erfolgt. Diese Tatsache spricht eindeutig gegen die These einer Deprotonierung von C-3, da dies bei den silylgeschützten Thiadiazolinen **201** und **208** immer noch genauso möglich wäre. Somit kann leider immer noch keine plausible Erklärung für die auftretende Racemisierung der Thiadiazoline **63** unter basischen Bedingungen geliefert werden.

Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass 3,3,4-trisubstituierte Thiadiazolidine nicht vollständig isomerisiert werden können. Diese Einschränkung ist bei einer zukünftigen Anwendung der Synthesemethode, beispielsweise zur Synthese α -tertiärer Amine oder Aminosäuren durch Öffnung des Thiadiazolidin-Ringes zu beachten (Schema 83).



Besonders die Addition von Vinylmagnesiumbromid an Thiadiazoline ist im Hinblick auf die Synthese α -quartärer Aminosäuren sehr interessant.

Der zuvor addierte Vinylrest sollte sehr viel leichter und vor allem in deutlich besseren Ausbeuten zu einer Carbonsäure oxidiert werden können als der aromatische Substituent. Somit bietet gerade die Vinyladdition die Möglichkeit, enantiomerenreine α -Aminosäuren in sehr guten Ausbeuten zu synthetisieren; allerdings bisher mit der Einschränkung, dass einer der Substituenten in α -Position ein elektronenreicher Aromat ist.

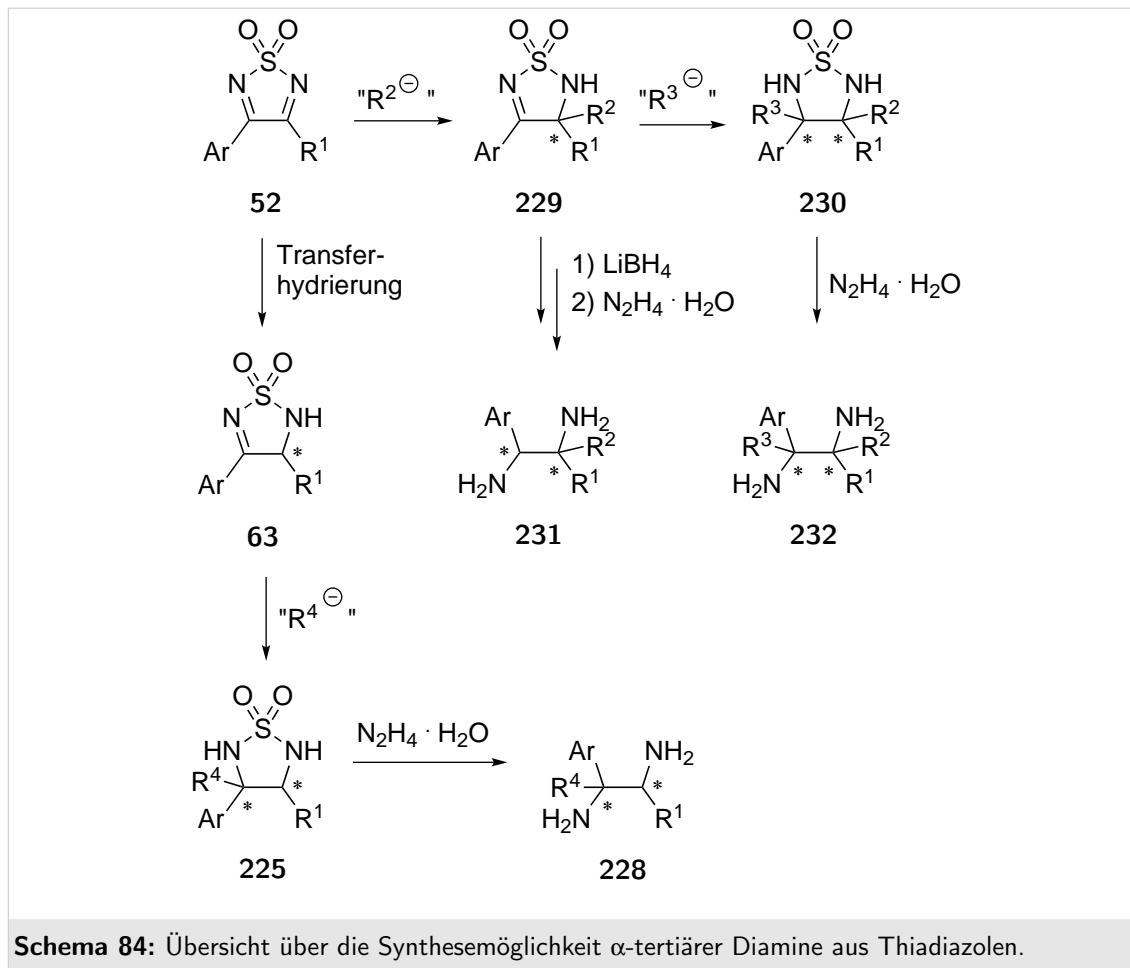
Abschließend soll nochmals auf das Problem eingegangen werden, warum das Abfangen der Grignard-Addition mit Alkylierungsmitteln, bzw. Boc₂O fehlschlug. Ob dies tatsächlich daran liegt, dass, wie in Schema 81 gezeigt, die Koordination des Magnesiums mit dem Thiadiazolidin nicht aufgebrochen werden kann, kann möglicherweise durch eine Reaktionsführung in HMPA, bzw. in THF mit HMPA-Zusatz geklärt werden. HMPA bildet mit vielen Kationen, unter anderem auch Magnesium, Komplexe und könnte somit zu einem Aufbrechen der in Schema 81 gezeigten Struktur **226** führen.

D.5.3. Addition von Cyanid an Thiadiazole

Vorüberlegungen In dem vorherigen Kapitel wurde die Darstellung α -tertiärer Diamine **228** durch die Addition von Grignard-Verbindungen an 3-Aryl-4-alkylsubstituierte Thiadiazoline vorgestellt. Diese Methode erfährt jedoch dahingehend eine Einschränkung, dass im Hinblick auf die Synthese α -tertiärer Diamine lediglich die Aminofunktion α -tertiär sein kann, die bereits den aromatischen Substituent trägt, der aus dem Thiadiazol stammt (siehe Tabelle 33).

Sollen α -tertiäre 1,2-Diamine **231** oder verwandte Verbindungen synthetisiert werden, bei denen das quartäre Zentrum das Kohlenstoffatom ist, welches aus dem Alkyl-substituierte C-4-Kohlenstoffatom der Thiadiazole **52** hervorgeht, müsste die

Thiadiazolinbildung nicht mittels Transferhydrierung, sondern durch Addition eines Metallorganyls erfolgen. Die Synthese von 1,2-Diaminen **232**, die über zwei α -tertiäre Aminofunktionen verfügen, wäre dann ebenfalls möglich (Schema 84).

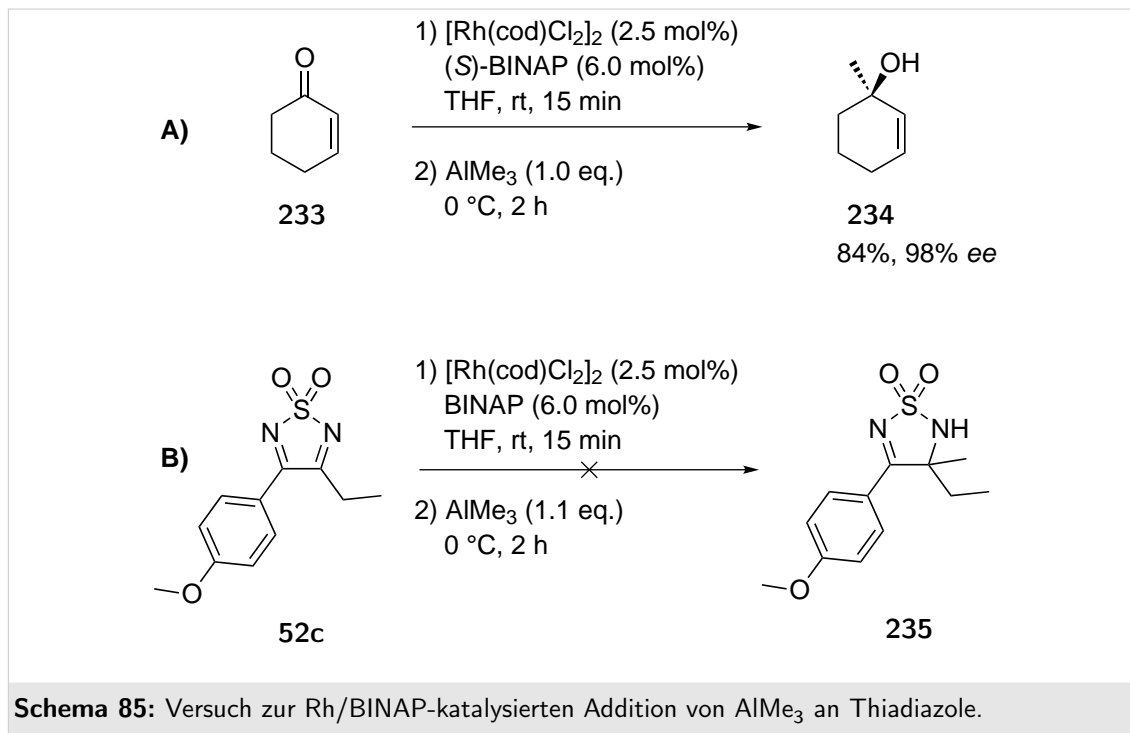


An dieser Stelle muss allerdings angemerkt werden, dass die Addition eines Nukleophils an die 3,3,4-substituierten Thiadiazoline **229** vermutlich unter geringer Substratkontrolle erfolgt. Hierfür spricht nicht zuletzt das in Tabelle 34 gezeigte Ergebnis zur Isomerisierung 3,3,4-trisubstituierter Thiadiazolidine.

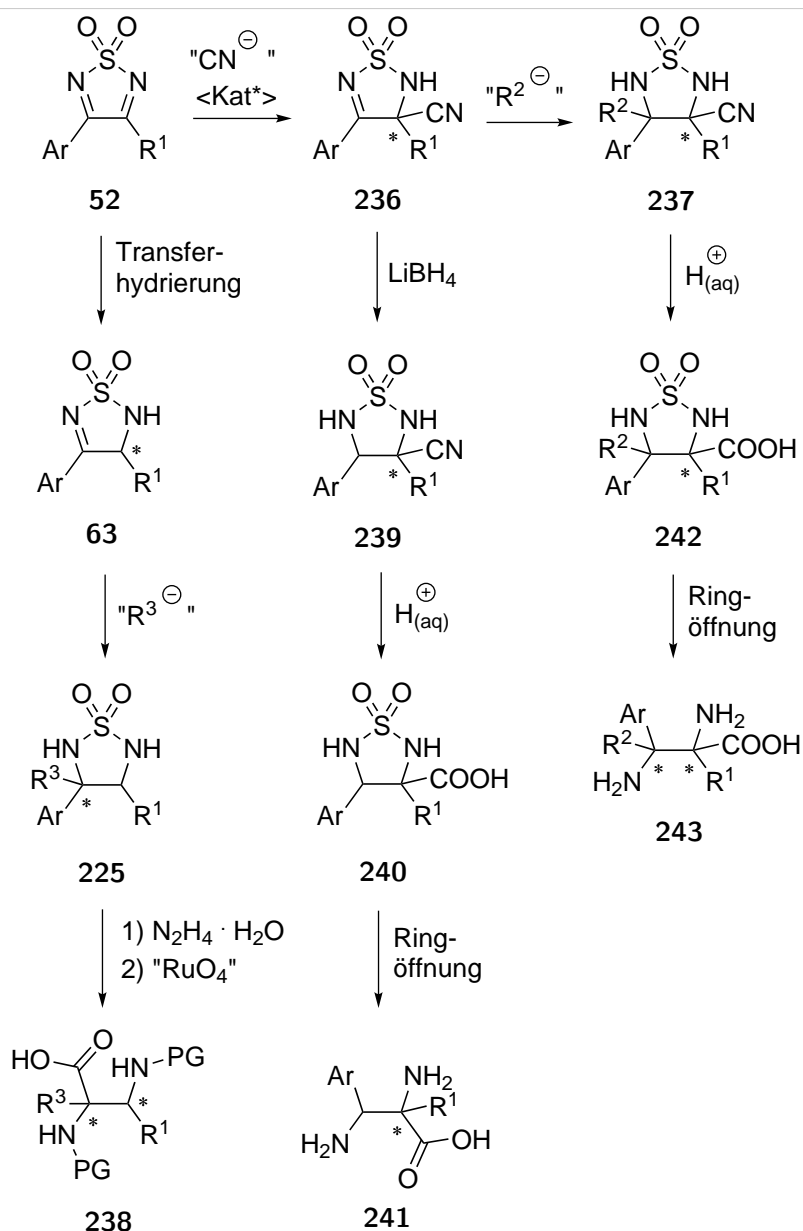
Bereits in der Einleitung dieses Kapitels wurden zwei Methoden zur asymmetrischen Übergangsmetall-katalysierten Arylierung bzw. Allylierung von 3-Aryl-4-alkylthiadiazole gezeigt (siehe Abschnitt D.5.2, Schema 79). In beiden Fällen erfolgte die Addition auf Seiten des Alkylsubstituenten, was die Synthese der α -tertiären Diamine **231** und **232** ermöglicht.

Kolb et al. (Arbeitsgruppe von Zezschwitz) setzten Cyclohexanon (**233**)

Rh(I)/BINAP-katalysiert mit Trimethylaluminium um und erhielten das entsprechende 1,2-Additionsprodukt nahezu enantiomerenrein (Schema 85, **A**).^[275] Diese Methode ließ sich leider nicht auf die Thiadiazole **52** erweitern. Entsprechende Versuche, die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurden, führten zu keinem Umsatz (Schema 85, **B**). Ein rascher Farbwechsel der Reaktionslösung deutete vielmehr auf eine Zersetzung des Katalysators hin, weshalb Rhodium-katalysierte Additionen nicht weiterverfolgt wurden.



Eine stereoselektive Addition von Cyanid an Thiadiazole **52** ist nicht bekannt, zusätzlich zu den oben genannten Additionen von Metallorganyle aus folgendem Grund jedoch erstrebenswert. Als Additionsprodukte werden Aminonitrile erhalten, die durch Hydrolyse direkt in die entsprechenden Aminosäuren umgewandelt werden können (Strecker-Synthese).^[276] Würde die asymmetrische Cyanid-Addition an Thiadiazole **52** zusätzlich mit der selben Regioselektivität wie die Additionen der Metallorganyle verlaufen (siehe Schema 84), wäre somit auch die Darstellung der Diaminocarbonsäuren **241** nach den in dieser Arbeit beschriebenen Synthesemethoden möglich (Schema 86).

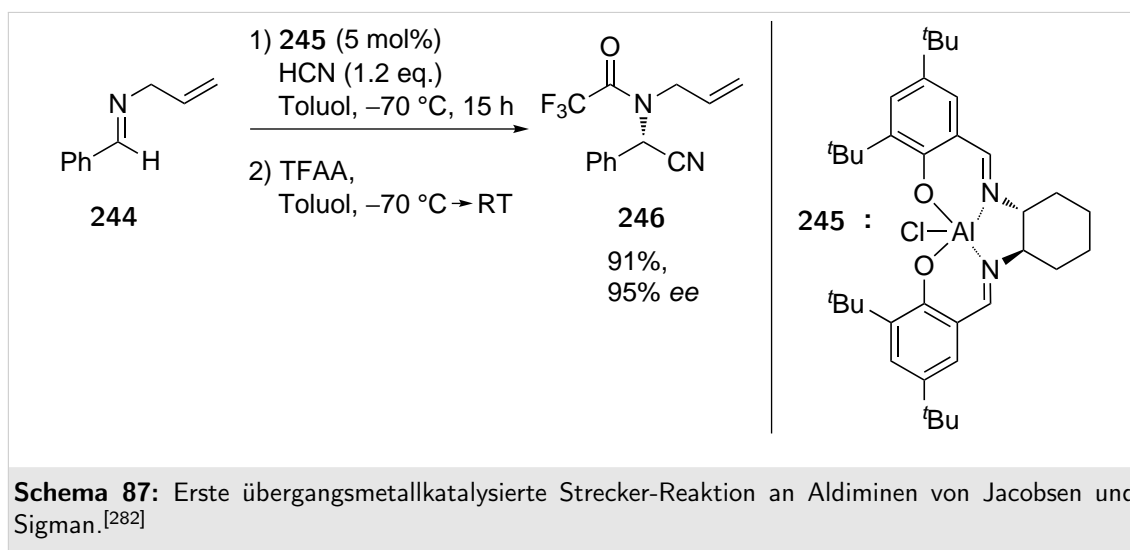


Schema 86: Übersicht über die Synthesemöglichkeit α -quartärer Diaminocarbonsäuren aus Thiadiazolen nach Cyanidaddition.

Die asymmetrische Strecker Reaktion Auf die Anwendung von Aminosäuren und Diaminocarbonsäuren wurde bereits an mehreren Stellen dieser Arbeit eingegangen (siehe z.B. Kapitel D.5, D.3).

Wie bereits erwähnt, ist die Strecker-Reaktion eine der wichtigsten, wenn nicht sogar die wichtigste Reaktion zum Aufbau von Aminosäuren. Besonders in den letzten Jahren liegt der Fokus auf der Entwicklung enantioselektiver Varianten der Strecker-Reaktion. Eine gute Übersicht über diese Entwicklung bieten die Übersichtsartikel von Yet,^[277] Spino^[278] sowie insbesondere von Gröger^[279] und Feng et al.^[280]

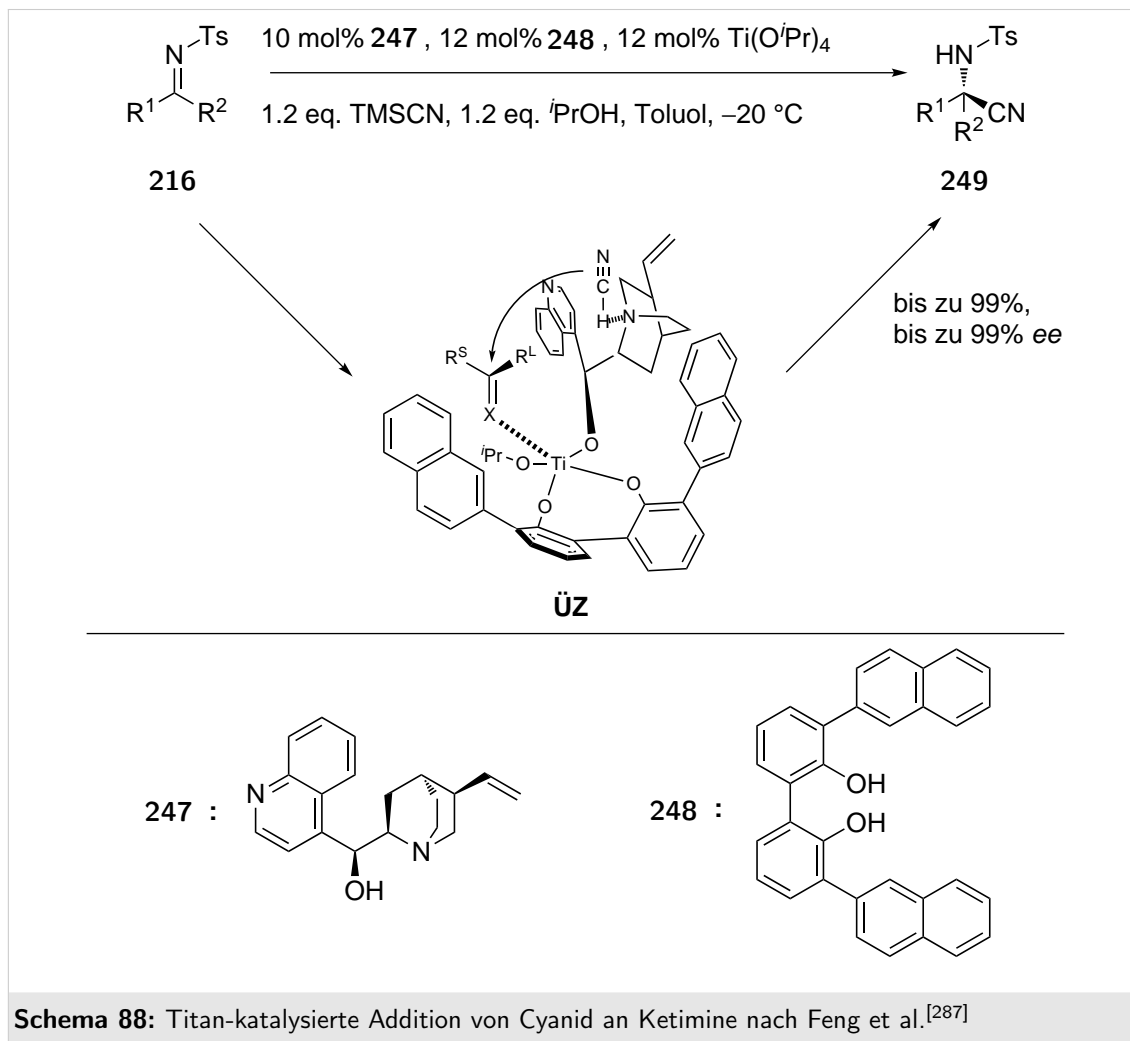
Obwohl die Strecker-Reaktion bereits seit 1850 erfolgreich zur Synthese von Aminosäuren eingesetzt wird,^[276] gelang Lipton et al. erst 1996 die erste asymmetrisch-katalytische Strecker-Reaktion.^[281] Die erste übergangsmetallkatalysierte Variante entwickelten 1998 Jacobsen und Sigman.^[282] Hierfür verwendeten sie zur Umsetzung des Aldimins **244** den chiralen Aluminium(III)-Salen-Komplex **245**. Diese Synthesemethode liefert allerdings nur mit Arylaldimininen befriedigende Ergebnisse (Schema 87).^[282]



Die erste asymmetrische Strecker-Reaktion von Ketimininen wurde von Vallée et al. im Jahr 1999 Titan-katalysiert durchgeführt; allerdings mit einem maximalen Enantiomerenüberschuss des Produktes von 59%.^[283] Weitere Varianten wurden beispielsweise von Shibasaki et al.^[284] sowie Vachal und Jacobsen^[285] entwickelt.

Asymmetrische Strecker-Reaktion nach Feng et al. Bezogen auf die Ausbeute, die erzielten Enantiomerenüberschüsse sowie die mögliche Substratbreite (u.a.

Tosylimine) liefert die asymmetrische Strecker-Reaktion nach Feng et al. hervorragende Ergebnisse. Sie verwendeten einen chiralen Titan-Katalysator, um Cyanid an *N*-Tosylimine zu addieren.^[286–288] Der Katalysator wurde dabei aus Titan-tetra-isopropylat, Cinchonin (**247**) sowie dem 2,2'-Biphenol **248** gebildet. TMS-Cyanid diente als Cyanidquelle, wobei Feng et al. herausfanden, dass HCN als eigentlicher Cyanidüberträger fungiert, welches während der Reaktion *in situ* aus TMS-Cyanid und Isopropanol gebildet wird (Schema 88).

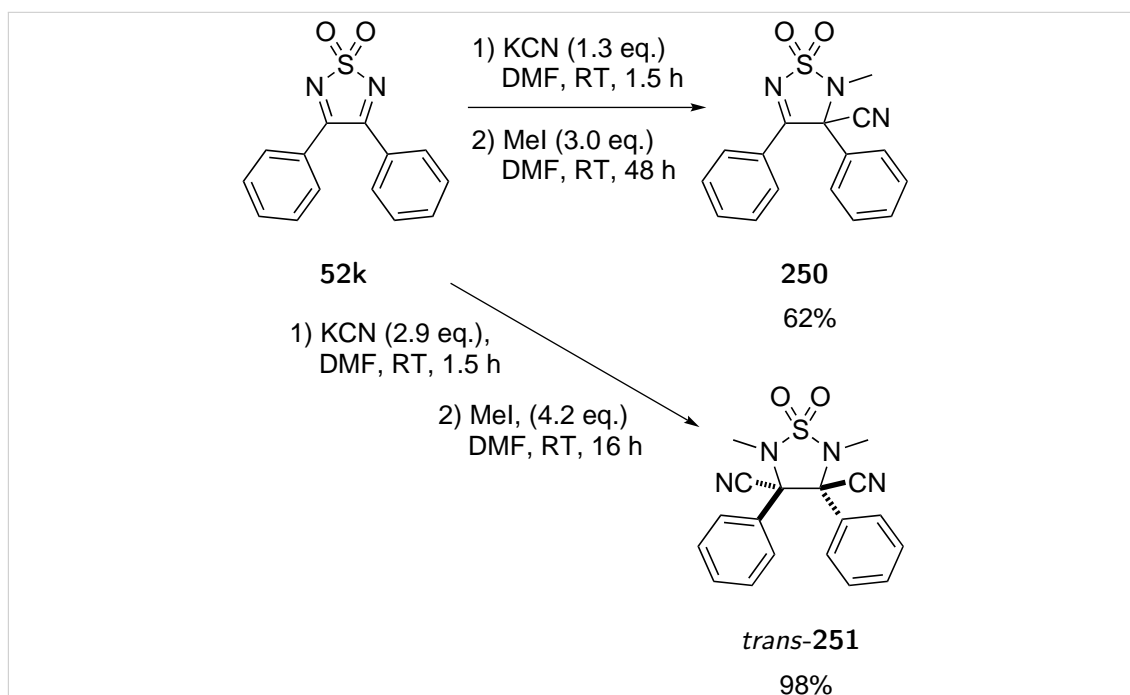


Aufgrund von Kontrollexperimenten kamen Feng et al. zu der Annahme, dass der in Schema 88 gezeigte Komplex $\ddot{\text{U}}\text{Z}$ der wahrscheinlichste Übergangszustand dieser Umsetzung ist. Die Stereoselektivität der Reaktion rührt laut Feng et al. dabei daher, dass eine asymmetrische Koordination des Biphenol-Liganden durch das chirale Cinchonin (**247**) erfolgt und das Biphenol **248** so nur in der (*S*)-Form an den Katalysator gebunden ist. Diese Vermutung stützt sich auf zusätzlich durchgeführte

Berechnungen.^[288]

Aufgrund der großen Substratbreite sowie dessen, dass Thiadiazole **52** verwandt mit Tosyliminen sind, wurde diese Methode der Cyanierung von Ketiminen zur Umsetzung mit dem Thiadiazol **52r** ausgewählt. Die hierbei erzielten Ergebnisse sind im Folgenden präsentiert.

Asymmetrische Strecker-Reaktion mit Thiadiazolen Bisher sind keine asymmetrischen Additionen von Cyanid an Thiadiazole aus der Literatur bekannt. Mirifico et al. addierten jedoch KCN an das 3,4-Diphenylthiadiazol (**52k**). Bei der Verwendung eines Überschusses an KCN erfolgte dabei eine Cyanid-Addition an beide Iminfunktionen von **52k**. Im Gegensatz zu den Versuchen in dieser Arbeit, die Grignardaddition an Thiadiazoline durch die Zugabe von Methyljodid abzubrechen (siehe Kapitel D.5.2), gelang dies Mirifico et al., sodass die entsprechenden *N*-methylierten Nitrile **250** bzw. **251** isoliert werden konnten (Schema 89).^[289] Dies spricht übrigens sehr für die in Schema 81 gezeigte Magnesiumkomplexierung.



Schema 89: Addition von Cyanid an die C,N-Doppelbindung des Thiadiazols **52k** nach Mirifico et al.^[289]

Mirifico et al. machten in ihrer Arbeit keine Angabe über die Diastereoselektivität der Cyanid-Addition an **250**. Sie konnten allerdings von der Verbindung **251** einen

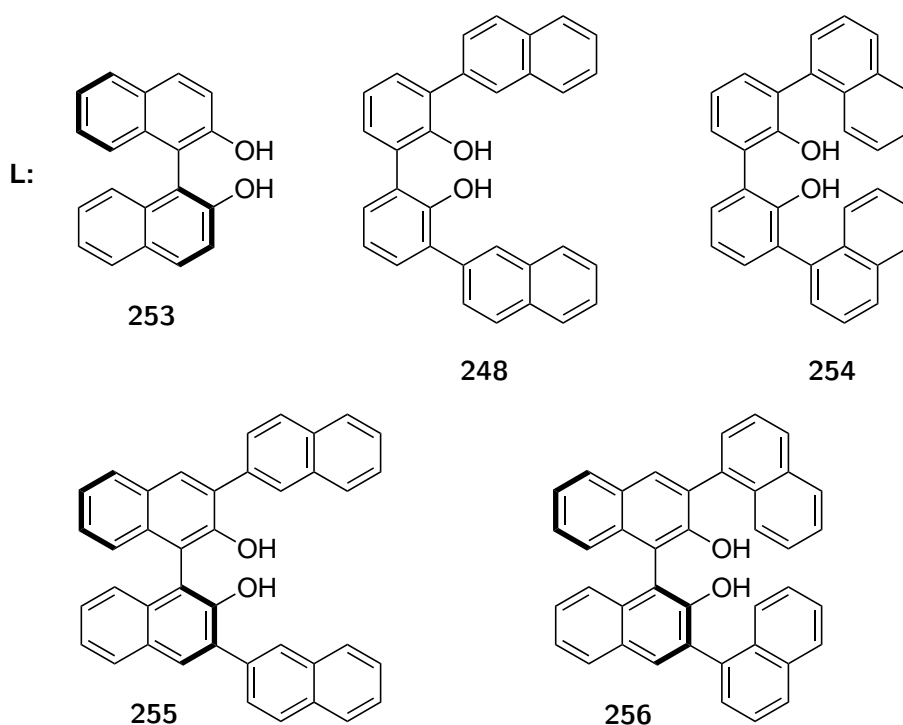
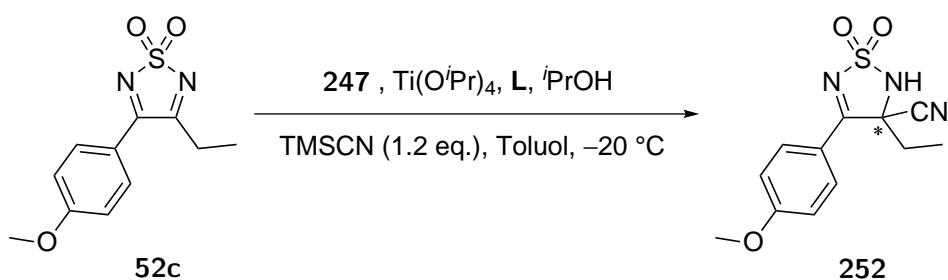
Einkristall erhalten, dessen Röntgenstrukturanalyse ergab, dass die beiden Phenyl-Substituenten *trans* zueinander stehen. Dies stellt die thermodynamisch günstigere Anordnung dar, steht jedoch im Widerspruch zu allen bisher im Rahmen dieser Arbeit gezeigten Ergebnissen zur Addition von Nukleophilen an Thiadiazoline. Diese sollte nämlich aus dem sterisch weniger gehinderten Halbraum erfolgen und somit zu dem Produkt führen, bei dem die beiden sterisch anspruchsvollen Phenyl-Substituenten *cis* zueinander stehen.

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Experimente zur Addition von Cyanid an Thiadiazole wurden an dem Thiadiazol **52c** durchgeführt.

Die Thiadiazole **52** fallen – mit Ausnahme der Methyl- und Isopropyl-substituierten Derivate – nach der Synthese als Tautomerengemisch der Imin- und der Enamid-Form an. Deren Trennung ist nicht per Säulenchromatographie möglich. Es zeigte sich jedoch, dass **52** nach Umkristallisation aus Benzol ausschließlich in der Imin-Form erhalten werden konnte. Da nicht bekannt ist, wie sich die Enamid-Form hinsichtlich der Addition von Cyanid verhält, wurde für die folgenden Experimente nur die durch Umkristallisation erhaltene Imin-Form verwendet.

In einem ersten Versuch wurde geprüft, ob an **52c** überhaupt nach der Feng-Methode Cyanid addiert werden kann. Dazu wurden die in Schema 88 beschriebenen Reaktionsbedingungen verwendet. Einziger Unterschied war, dass anstelle des 2,2'-Biphenols **248** stattdessen auf das vorrätige (*S*)-Binol (**253**) zurückgegriffen wurde. Dies stellt keinen Nachteil dar, da Feng et al. zeigen konnten, dass mit Binol-Derivaten anstelle von 2,2'-Biphenolen analoge Ergebnisse erzielt werden. Zu beachten ist lediglich, dass bei der Verwendung von Cinchonin (**247**) das (*S*)-Binol verwendet werden muss, da diese Kombination dem matched-Fall entspricht.^[287] Somit konnte auf die mehrstufige Synthese des Biphenols **248** für eine Testreaktion verzichtet werden.

Nach einer Reaktionszeit von 7 Stunden konnten das gewünschten 4-Ethyl-4-cyano-3-(4-methoxyphenyl)-thiadiazolin (**252**) in einer Ausbeute von 51% isoliert werden. Dabei erfolgte die Addition von Cyanid wie gewünscht ausschließlich auf der Seite der Alkyl-substituierten C,N-Doppelbindung (Tabelle 35). Feng et al. fanden heraus, dass sterisch anspruchsvolle Substituenten in 3- und 3'-Position des Biphenol-/Binol-Liganden notwendig sind, um eine gute Enantioselektivität zu erzielen.^[286] Dies begründet die schlechte Enantioselektivität der Umsetzung mit einem *ee* von lediglich 3% (Eintrag 1, Tabelle 35).

Tabelle 35: Ergebnisse der Cyanid-Addition an 3-(4-Methoxyphenyl)-4-ethyl-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (**52c**) nach der Methode von Feng et al.

Nr.	247/Ti(O ⁱ Pr) ₄ /L	L	ⁱ PrOH	t (h)	Ausbeute (%) ^a	ee (%) ^b
1 ^c	0.10/0.12/0.12 eq.	253	1.2 eq.	7	51%	3%
2	0.12/0.12/0.12 eq.	253	1.2 eq.	21	81%	1%
3	0.20/0.20/0.20 eq.	248	1.2 eq.	18	99%	-5%
4	0.20/0.20/0.20 eq.	254	–	16	95%	12%
5	0.20/0.20/0.20 eq.	255	–	4.5	92%	-57%
6	0.20/0.20/0.20 eq.	256	–	1.5	97%	10%

^a Isolierte Ausbeute. ^b ee per HPLC an chiraler Phase bestimmt. ^c Reaktion bei 25 °C.

Aufgrund der mäßigen Ausbeute von 51% wurde in einem zweiten Experiment der

Anteil an Cinchonin (**247**) auf 12 mol% erhöht, sodass für die Katalysatorbildung die drei nötigen Chemikalien in einem äquimolaren Verhältnis eingesetzt wurden. Weiterhin wurde die Reaktionstemperatur auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gesenkt. Diese Änderungen im Reaktionsprotokoll hatten eine deutliche Steigerung der Ausbeute auf 81% zur Folge. Wie zu erwarten war, wurde aber keine Verbesserung der Enantioselektivität beobachtet (Eintrag 2, Tabelle 35).

Nach dieser deutlichen Steigerung der Ausbeute wurden Versuche unternommen, die Cyanierung enantioselektiv durchzuführen. Dazu wurde zuerst Binol gegen das zweifach 2-naphthylsubstituierte Biphenol **248** ausgetauscht sowie die Katalysatorbeladung auf 20 mol% erhöht. Unter diesen Bedingungen konnte das gewünschte Nitril **252** in nahezu quantitativer Ausbeute (99%), jedoch mit einem Enantiomerenüberschuss von lediglich -5% erhalten werden (Eintrag 3, Tabelle 35). Die Angabe des *ee* besitzt dabei ein negatives Vorzeichen, da im Gegensatz zu dem in Eintrag 1 beschriebenen Experiment eine Anreicherung des anderen Enantiomers erfolgte.

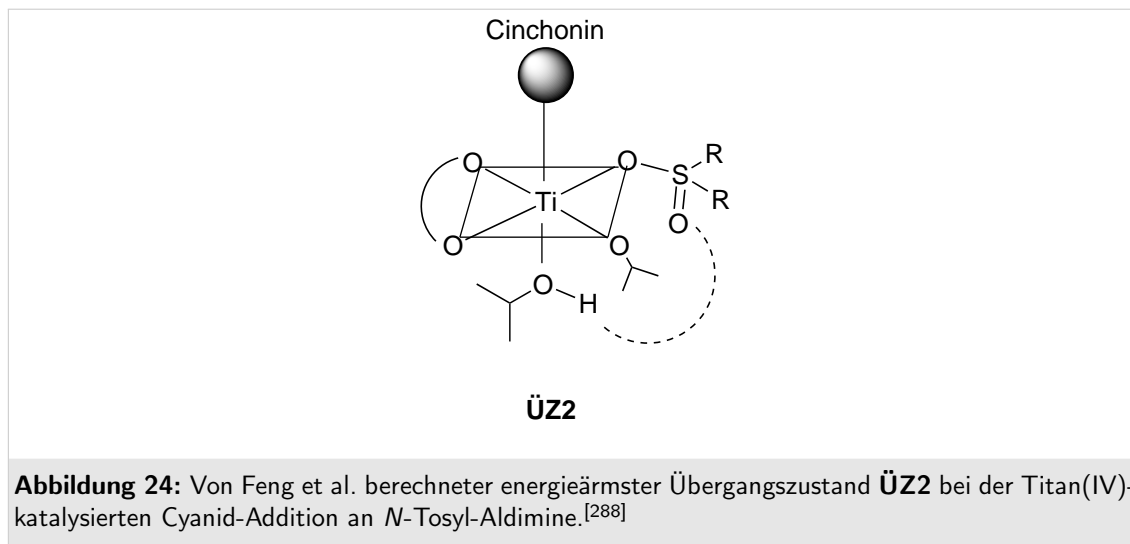
Der Austausch der 2-Naphthylsubstituenten des Liganden gegen 1-Naphthylsubstituenten (**254**) sowie die Verwendung von 20 mol% Katalysator hatte eine Steigerung des *ee* von -5% auf 12% zur Folge (Eintrag 4, Tabelle 35). Eine Zugabe von Isopropanol zum Reaktionsgemisch war laut Feng et al. bei einer Katalysatorbeladung von 20 mol% nicht mehr nötig, sodass auf dieses verzichtet wurde.^[286]

Bei den letzten beiden Experimenten dieser Versuchsreihe wurden Liganden mit einem (*S*)-Binol-Gerüst verwendet. Hierbei konnte bei der Verwendung des mit 2-Naphthylresten substituierten Binols **255** der Enantiomerenüberschuss bei einer Ausbeute von 92% auf -57% gesteigert werden (Eintrag 5). Bei Verwendung des mit 1-Naphthylresten substituierten Binols **256** konnte **252** mit einem *ee* von 10% und in einer Ausbeute von 97% isoliert werden (Eintrag 6, Tabelle 35).

Analysiert man die in Tabelle 35 gezeigten Ergebnisse, so bestätigen diese zuerst einmal die von Feng et al. gemachte Beobachtung, dass die verwendeten Binol- bzw. Biphenolliganden mit sterisch anspruchsvollen Resten substituiert sein müssen, um **252** in enantiomerenangereicherter Form zu erhalten. Hier zeigte sich weiterhin, dass im Falle der Umsetzung von Thiadiazolen die mit 2-Naphthylresten substituierten Liganden **248** und **255** den mit 1-Naphthylresten substituierten Liganden überlegen waren.

Zwei weitere Trends, die aus Tabelle 35 ersichtlich sind, lassen sich jedoch nicht mit dem von Feng et al. postulierten Übergangszustand **ÜZ** (Schema 88) begründen.

Einerseits ist nicht zu erklären, warum die Binol basierten Liganden **255** und **256** deutlich bessere Ergebnisse bezüglich der erzielten Enantioselektivität lieferten, als die Biphenol-basierten Liganden **248** und **254**. Die Liganden binden mit ihren OH-Funktionen laut der von Feng et al. durchgeführten Berechnungen in äquatorialer Position an das oktaedrisch koordinierte Titan (**ÜZ2**, Abbildung 24).^[288]



Dies hat zwar zur Folge, dass die sterisch anspruchsvollen Naphthylreste die entscheidende asymmetrische Umgebung schaffen, das „Ligand-Rückgrat“ jedoch zeigt vom Reaktionszentrum weg und sollte somit keinen Einfluss auf die Selektivität der Reaktion haben. Dies konnte experimentell von Feng et al. bestätigt werden, die keinen Unterschied bei der Verwendung Binol- und Biphenol-basierter Liganden feststellen konnten.^[287]

Auch im Bezug auf die Reaktionszeiten zeigten die Reaktionen mit den Binol- bzw. den Binaphthol-basierten Liganden deutliche Unterschiede bei der Cyanierung des Thiadiazols **52c**. So waren die Umsetzungen mit den Binaphthol-Liganden deutlich schneller als die Umsetzungen mit den Biphenol-Liganden. Dieses Ergebnis deutet ebenfalls darauf hin, dass bei der Umsetzung von Thiadiazolen eine andere Substrat-Katalysator-Wechselwirkung vorliegt, als von Feng et al. postulierte und in Abbildung 24 gezeigte.

Ebenfalls nicht erklären lässt sich die Tatsache, dass, je nachdem ob die mit 2- oder aber mit 1-Naphthylresten substituierten Liganden verwendet wurden, eine Anreicherung des jeweils anderen Enantiomers erfolgte (vgl. Einträge 3 und 5 mit Einträgen 4 und 6, Tabelle 35). Dies steht im Widerspruch zu der von Feng et al. postulierten asymmetrischen Koordination der axial flexiblen und somit achiralen

Biphenol-basierten Liganden. Laut Feng et al. hat die Bindung des asymmetrischen Cinchonins **247** an das Titan zur Folge, dass dieses seine Chiralität auf das Biphenol überträgt und das Binol nur in der (*S*)-Form an das Titan bindet.

Fazit zur Cyanid-Addition an Thiadiazole Die Addition von Cyanid an das Thiadiazol **52c** konnte nach der Feng-Methode in nahezu quantitativer Ausbeute durchgeführt werden. Dies belegt, dass die von Feng et al. entwickelte Variante der Titan(IV)-katalysierten Strecker-Reaktion nicht nur für die Addition von Cyanid an Ald- sowie Ketimine, sondern ebenfalls zur Addition an Thiadiazole **52** hervorragend geeignet ist; die Synthese einer racemischen Referenzprobe durch die Umsetzung von **52c** mit NaCN gelang lediglich mit einer Ausbeute von 37%.

Die Addition erfolgte ausschließlich an die C,N-Doppelbindung, die nicht in Konjugation mit dem aromatischen Substituenten steht. Somit verläuft die Cyanid-Addition an Thiadiazole nach Feng et al. unter der selben Regioselektivität wie deren Transferhydrierung.[†]

Der bisher bei dieser Reaktion erzielte Enantiomerenüberschuss von 57% ist zwar für die Anwendung dieser Methode im Rahmen einer enantioselektiven Synthese noch nicht ausreichend, bietet jedoch eine sehr gute Basis für weitere Optimierungsversuche. In diesem Zusammenhang muss jedoch erwähnt werden, dass die in dieser Arbeit erzielten Enantiomerenüberschüsse nicht mit dem von Feng et al. vorgeschlagenen Übergangszuständen **ÜZ** und **ÜZ2** begründet werden können, da die in Tabelle 35 gezeigten Versuchsergebnisse eindeutig gegen die von Feng et al. postulierte asymmetrische Koordination der Biphenol-Liganden durch das Cinchonin sprechen. Ein möglicher Grund dafür, dass die Cyanierung **52** nach der Feng-Methode über einen alternativen Übergangszustand verläuft, könnte an der starren Fünfring-Struktur der Thiadiazole gegenüber den flexibleren acyclischen Ald- und Ketimine liegen.

Dies macht die Optimierung der Cyanid-Addition nach der Feng-Methode schwierig, da nur empirisch herausgefunden werden kann, wie der Ligand aufgebaut sein muss um hohe Enantiomerenüberschüsse zu erzielen. Nichtsdestotrotz erweitert die Addition von Cyanid an Thiadiazole die in dieser Dissertation erarbeitete Synthesemethode von 1,2-Diaminen und 2,3-Diamiocarbonsäuren aus Thiadiazolen **52** erheblich (siehe Schema 86). Es ist somit ein erstrebenswertes Ziel, diese ebenfalls hoch enantioselektiv durchführen zu können.

[†]Die auftretende Selektivität bei der Cyanierung hat wahrscheinlich den selben Grund wie die Selektivität bei der Transferhydrierung, dass nämlich der aromatische Substituent in Konjugation mit der C,N-Doppelbindung steht und somit die Addition an die andere C,N-Doppelbindung energetisch begünstigt ist.

E. Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde die Weiterentwicklung einer neuartigen Synthesemethode zur Darstellung von enantiomerenreinen 1,2-Diaminen **2** aus 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxiden **52** beschrieben. In diesem Rahmen konnte gezeigt werden, dass die Thiadiazole **52** ebenfalls als Ausgangsverbindungen zur Synthese enantiomerenreiner 2,3-Diaminocarbonsäuren **161** dienen können. Im Nachfolgenden sind die wichtigsten Ergebnisse nochmals zusammengefasst sowie Anknüpfungspunkte für eine weitere Bearbeitung dieses Themas vorgeschlagen.

1.) Transferhydrierung von 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxiden:

Im ersten Teil dieser Arbeit wurden Experimente zur Transferhydrierung von 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxiden **52** unter Noyori-Bedingungen mit dem RuCl(*p*-Cymol)-TsDPEN-Katalysator (**62**) und dem Cp*RhCl-TsDPEN-Katalysator (**78**) beschrieben. Dabei zeigte sich bei der Verwendung des Katalysators **62** eine Abhängigkeit der Regioselektivität von der elektronischen Struktur des aromatischen Substituenten. Während bei der Hydrierung der mit den elektronenreichen Anisyl- bzw 2-Furanyl-Resten substituierten Thiadiazole ausschließlich die alkylseitige C,N-Doppelbindung in sehr guten Ausbeuten (85-97%) und mit 96% *ee* reduziert wurde, erfolgte bei den mit elektronenarmen Aromaten substituierten Thiadiazolen ebenfalls eine anteilige Hydrierung der arylseitigen Iminfunktion. Dabei war die Regioselektivität umso geringer, je elektronenärmer der aromatische Substituent war (5:1 im Fall des 4-Ethyl-3-phenyl-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxids **52b**, 3:1 im Falle des 3-(4-Chlorphenyl)-4-ethyl-substituierten Thiadiazols **52f** sowie des 3-(Pyridin-3-yl)-4-ethyl-substituierten Thiadiazols **52j**). Bei der Reduktion von **52f** konnte weiterhin gezeigt werden, dass die Hydrierung der arylseitigen Iminfunktion racemisch erfolgt. Eine Verwendung des Rhodium-basierten Katalysators **78** brachte keine Verbesserung, da dieser zwar deutlich reaktiver, dem Ruthenium-Katalysator im Hinblick auf die Selektivität jedoch unterlegen ist.

Um die Regioselektivität bei der Hydrierung von Thiadiazolen mit elektronenarmen Aryl-Substituenten zu verbessern, könnte der RuCl(*p*-Cymol)-TsDPEN-Katalysator durch Variation des η^6 -gebundenen Liganden modifiziert werden. Weiterhin könnten Iridium-basierte Katalysatoren getestet werden, die ebenfalls zur Transferhydrierung von Iminen verwendet werden.^[290]

Ein Katalysatorscreening ist auch bei der Transferhydrierung 3,4-Dialkyl-substituierter Thiadiazole notwendig. So konnte zwar erstmals die Enantioselektivität der Transferhydrierung dieser Thiadiazole am Beispiel des 3,4-Bis(2-phenylethyl)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxids (**52l**) bestimmt werden, allerdings wurde bei der Verwendung des Rhodium-Katalysators das entstehende Thiadiazolin **63l** mit einem noch nicht optimalen *ee* von 75%, bei der Verwendung des Ruthenium-Katalysators mit einem *ee* von 72% bei einer Ausbeute von jeweils 96% erhalten. Unklar ist ebenfalls, wie die Regioselektivität der Transferhydrierung im Falle unsymmetrisch substituierter Dialkylthiadiazole sein wird. Möglicherweise lässt sich diese durch einen ausreichend unterschiedlichen sterischen Anspruch oder aber eine unterschiedliche elektronische Struktur der beiden Alkyl-Substituenten beeinflussen.

Die Transferhydrierung von 3,4-Diaryl-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxide erfolgte an Gemischen aus den Thiadiazolen **52** und den jeweiligen Wasseraddukten **80**. Hier konnte die Reduktion nicht auf der Stufe der Thiadiazoline **63** beendet werden, sondern es erfolgte direkt eine Reduktion der zweiten C,N-Doppelbindung zu den entsprechenden 1,2,5-Thiadiazolidin-1,1-dioxiden **43**. Dabei waren die Enantiomerenüberschüsse der gebildeten Thiadiazolidine umso größer, je unterschiedlicher der Elektronenbedarf der beiden aromatischen Substituenten war: (3-Phenyl-4-(2-furyl)-thiadiazolidin **43m**: 29% *ee*, 58% Ausbeute; 3-(4-Fluorphenyl)-4-(2-Furyl)-thiadiazolidin **43o**: 44% *ee*, 42% Ausbeute).

Da gezeigt werden konnte, wie Diaryl-substituierte Thiadiazole frei von den entsprechenden Wasseraddukten erhalten werden können, sollte die Transferhydrierung der Thiadiazole **52m** und **52o** wiederholt werden. Dabei muss zwingend darauf geachtet werden, dass die Reaktion auf der Stufe der Thiadiazoline abgebrochen werden kann. Gelingt dies, kann geklärt werden, ob deren Reduktion, wie im Falle der Transferhydrierung des 3,4-Diphenyl-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxids (**52k**) bereits beobachtet, racemisch erfolgt oder nicht.

2.) Diastereoselektive Reduktion:

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde die diastereoselektive Reduktion der C,N-Doppelbindung von 1,2,5-Thiadiazolin-1,1-dioxiden **63** betrachtet. Bisher erfolgte diese im Arbeitskreis von Zezschwitz mit Natriumborhydrid. Dabei konnten die entsprechenden 1,2,5-Thiadiazolidin-1,1-dioxide **43** in nahezu quantitativer Ausbeute (99%) und mit einem *dr* von > 19:1 erhalten werden.^[10] Allerdings trat während der Reduktion eine Racemisierung auf.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte geklärt werden, dass diese Racemisierung basen-induziert auf der Stufe der Thiadiazoline **63** erfolgt und in polaren Lösungsmitteln schneller abläuft als in unpolaren.

Auf Grundlage dieser Ergebnisse wurde eine neuartige Reduktion von **63** mit Lithiumborhydrid in THF als Lösungsmittel entwickelt. So konnten die entsprechenden Thiadiazolidine **43** ebenfalls hoch diastereoselektiv ($dr > 19:1$) und in sehr guten Ausbeuten (91-97%) erhalten werden. Allerdings gelingt die Reduktion nun unter racemisierungsfreien Bedingungen, was die Bildung von 1,2,5-Thiadiazolidin-1,1-dioxiden mit bis zu 96% *ee* ermöglicht.

Der Vollständigkeit halber sollte nach dieser Reduktionsvariante ebenfalls die Reduktion enantiomerenreiner Diaryl- sowie Dialkyl-substituierter Thiadiazoline durchgeführt werden.

3.) Synthese von 2,3-Diaminocarbonsäuren aus Thiadiazolen:

In Kapitel 3 dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass 3-Aryl-substituierte Thiadiazole **52** ebenfalls als Vorläufermoleküle für die Synthese von 2,3-Diaminocarbonsäuren dienen können. Dazu wurde der aromatische Substituent durch Oxidation mit Ruthenium(VIII)-oxid in eine Carbonsäure überführt. Da sich herausstellte, dass das Thiadiazolidin-Fragment bei der Oxidation mit RuO_4 nur erhalten bleibt, wenn mindestens eine der beiden Amidfunktionen geschützt vorliegt, wurde das 3-(4-Methoxyphenyl)-4-ethyl-1,2,5-thiadiazolidin-1,1-dioxid (**43d**) zuvor mit Hydrazin zu dem entsprechenden 1,2-Diamin **2d** umgesetzt und als Trifluoracetamid **160** geschützt, bevor die Oxidation des aromatischen Substituenten erfolgte. Diese gelang schließlich in einer Ausbeute von 52% ohne Änderung der Enantiomerenreinheit.

Die Ausbeute über alle 6 Stufen bei der Synthese der 2,3-Diaminocarbonsäure **161**, ausgehend von dem Diketon **58d**, betrug sehr gute 32%. Die eher mäßige Ausbeute von 52% bei der RuO_4 -Oxidation wiegt jedoch aufgrund der durchweg hohen Ausbeuten der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Synthesemethode gerade auf der letzten Stufe besonders schwer. Aus diesem Grund sollte eine Optimierung der Oxidation, beispielsweise durch Änderung der Reaktionstemperatur, der Lösungsmittelzusammensetzung oder der Lösungsmittelmenge erfolgen. Die Stöchiometrie der eingesetzten Reagenzien könnte ebenfalls variiert werden, um die optimalen Reaktionsbedingungen herauszufinden. Weiterhin sollte die Oxidation ebenfalls mittels Ozonolyse durchgeführt werden. Möglicherweise führt dies aufgrund der milderen Reaktionsbedingung ebenfalls zu einer signifikanten Steigerung der Ausbeute.

4.) Schützung von Thiadiazolinen und Addition von Metallorganylen:

Der vierte Teil dieser Arbeit beschreibt die Synthese orthogonal geschützter 1,2-Diamine. Da sowohl auf der Stufe der Diamine **2** als auch der 1,2,5-Thiadiazolidin-1,1-dioxide **43** mit keiner ausreichenden Differenzierung der beiden Amin- bzw. Amidfunktionen zu rechnen war, wurde bereits auf der Stufe der 1,2,5-Thiadiazolin-1,1-dioxide **63** die vorhandene Amidfunktion geschützt. Dies gelang an dem Thiadiazolin **63c** in ausgezeichneten Ausbeuten (>90%) sowie racemisierungsfrei (96% *ee*) durch Überführen in das entsprechende TMS- bzw. TBS-Amid (**201** bzw. **208**). Die TMS-Schützung erfolgte dabei mit *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid oder alternativ *N,O*-Bis(trimethylsilyl)trifluoracetamid unter Zugabe katalytischer Mengen TMSCl , die TBS-Schützung mit *N,O*-Bis(*tert*-butyldimethylsilyl)acetamid.

Bei der Reduktion der geschützten 1,2,5-Thiadiazolin-1,1-dioxide mit LiBH_4 zeigte sich, dass lediglich die Reduktion des TBS-geschützten Thiadiazolins **208** unter Erhalt der Schutzgruppe möglich war. Diese gelang jedoch diastereoselektiv (*dr* > 19:1) und mit einer sehr guten Ausbeute von 79%.

Die Schützung von 1,2,5-Thiadiazolin-1,1-dioxiden als Silylamide ermöglichte es, Grignard-Verbindungen an die verbliebene C,N-Doppelbindung racemisierungsfrei zu addieren. Dies führte zur Bildung enantiomerenreiner 3,3,4-trisubstituierter Thiadiazolidine **225** (bis zu 90% Ausbeuten über beide Stufen: Schützung + Grignardaddition, bis zu 96% *ee*, *dr* > 19:1) und ermöglicht somit den Aufbau α -tertiärer Amine.

Das Abbrechen der Grignard-Addition durch die Zugabe von Methyljodid und somit die direkte Synthese *N*-Methyl-geschützter Thiadiazoline gelang nicht. Dies liegt vermutlich daran, dass die Koordination zwischen dem Magnesium und dem Thiadiazolidin durch die Zugabe von Methyljodid nicht aufgebrochen werden kann. Die Zugabe von HMPA zum Reaktionsgemisch könnte diese Koordination eventuell verhindern. Dies würde die Synthese orthogonal geschützter α -tertiärer Diamine deutlich effizienter gestalten.

5.) Cyanid-Addition an Thiadiazole:

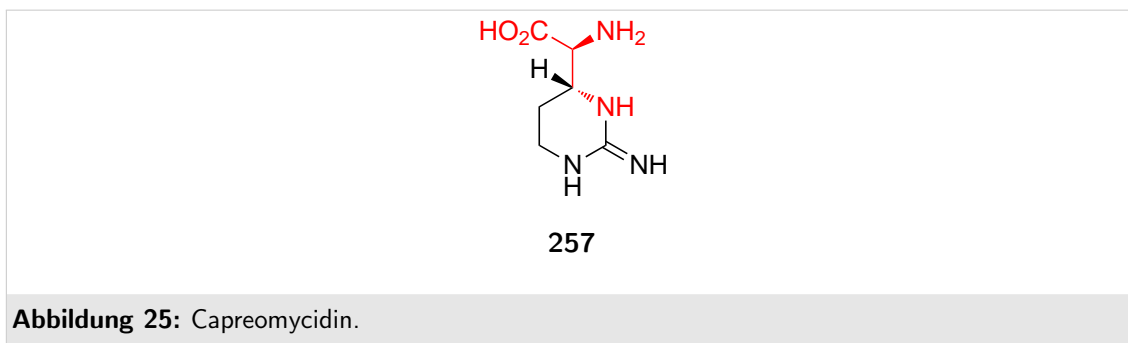
Im Rahmen der Untersuchungen zur Synthese α -tertiärer Amine wurde ebenfalls die enantioselektive Addition von Cyanid an das 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxid **52c** untersucht. Die Nitril-Gruppe kann durch saure Hydrolyse einfach und in der Regel mit sehr guten Ausbeuten in eine Carboxyl-Gruppe transformiert werden. Die Cyanid-Addition erfolgte dabei in Anlehnung an eine Methode von Feng et al.^[287] und gelang an **52c** hoch regioselektiv nur auf der Seite der alkylständigen Iminfunktion. Dabei

konnte bei einer Ausbeute von 92% das entsprechende 4-Cyano-1,2,5-thiadiazolin-1,1-dioxid **252** mit einem *ee* von 57% isoliert werden.

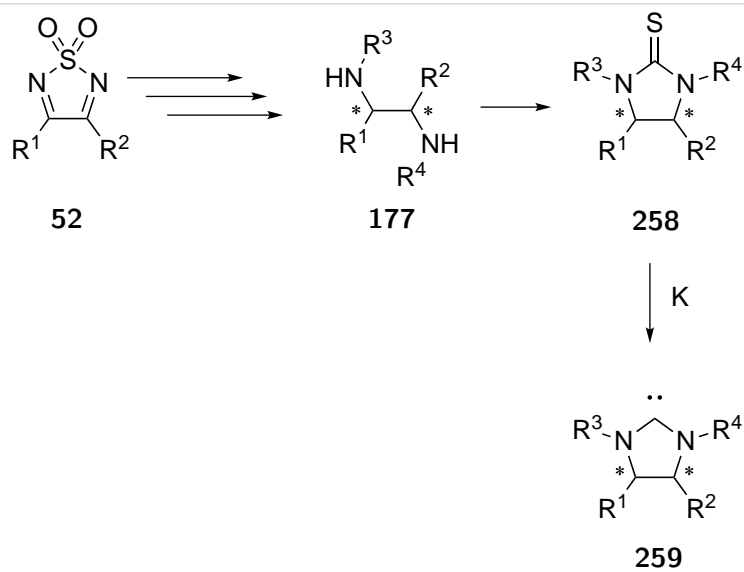
Im Hinblick auf die Synthese von 2,3-Diaminocarbonsäuren nach der in dieser Arbeit entwickelten Methode wäre es sinnvoll, die Cyanid-Addition nach Feng et al. zu optimieren. Dies hätte eine enorme Steigerung der Substratbreite bei der Synthese enantiomerenreiner Diaminocarbonsäuren zur Folge.

Eine Addition von Cyanid an die zuvor geschützten Thiadiazoline sollte ebenfalls getestet werden. Dies könnte durch einfaches Umsetzen der Thiadiazoline mit KCN oder aber möglicherweise ebenfalls nach der Feng-Methode geschehen.

6.) Synthetische Anwendungen: Die Anwendbarkeit dieser neuartigen Synthesemethode enantiomerenreiner 1,2-Diaminen und 2,3-Diaminocarbonsäuren sollte im Rahmen einer Zielstruktur-Synthese demonstriert werden. Ein Beispiel hierfür wäre das (2*S*,3*R*)-Capreomycin (**257**, Abbildung 25), welches das zentrale Strukturmotiv der Antituberkulotika der Klasse der Capreomycine ist.^[291] Das nach dieser Methode aufzubauende 2,3-Diaminocarbonsäurefragment ist dabei in Abbildung 25 rot markiert.



Ebenfalls denkbar wäre die Synthese chiraler *N*-heterocyclischer Carbene aus Thiadiazolen. Dazu könnten die Thiadiazole zuerst nach der in dieser Arbeit gezeigten Methode zu den zweifach geschützten chiralen Diaminen **177** umgesetzt werden. Nach deren Transformation in die entsprechenden cyclischen Thioharnstoffe **258** können diese dann mit Kalium in kochendem THF zu den gewünschten Carbenen **259** abgebaut werden (Schema 90).^[292]



Schema 90: Schematische Darstellung der Synthese chiraler *N*-heterocyclischer Carbene **259** aus Thiadiazolen.

F. Experimental Section

F.1. General Section

Chemicals Solvents used for extraction and chromatography were of technical grade and distilled prior to use. Unless otherwise stated, all reactions were carried out under dry nitrogen in oven- and/or flame-dried glassware. Tetrahydrofuran, diethyl ether, benzene and toluene were distilled from sodium benzophenone ketyl radical. Dichloromethane, chloroform and triethylamine were distilled from calcium hydride. Acetonitrile was dried over phosphorus pentoxide, distilled and stored under nitrogen. Water was purified by passing through an ion exchanger. All other solvents were of technical grade and distilled prior to use. 5-(2-Hydroxyethyl)-3,4-dimethylthiazolium iodide,^[293] 3-benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methyl-1,3-thiazolium chloride,^[294] *N,N'*-bis(trimethylsilyl)sulfamide (**60**),^[81] RuCl(p-cymene)[(*S,S*)-TsDPEN] (**62**),^[83] Cp*RhCl[(*S,S*)-TsDPEN] (**78**),^[295] lithium borohydride,^[148] 1-(furan-2-yl)-3-methylbutane-1,2-dione,^[75] 4-isopropyl-3-(furan-2-yl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (**52h**),^[75] *N,O*-bis(*tert*-butyldimethylsilyl)acetamide,^[246] 3,3'-di(naphthalene-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-2,2'-diol (**248**),^[296] 3,3'-di(naphthalene-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-2,2'-diol (**254**), (*S*)-3,3'-di(naphthalene-2-yl)-2,2'-binaphthol (**255**)^[297] and (*S*)-3,3'-di(naphthalene-1-yl)-2,2'-binaphthol (**256**)^[297] were prepared as described in the literature. Methylmagnesium iodide, phenylmagnesium bromide and 4-fluorophenylmagnesium bromide were prepared after a standard procedure;^[298] their concentration was determined following a procedure by Paquette and Lin.^[299] Racemic thiadiazoline-1,1-dioxides **63** were obtained from the respective transfer hydrogenation employing the racemic catalyst. Racemic *cis*-thiadiazolidine-1,1-dioxides **43** were obtained by reduction of the respective thiadiazole-1,1-dioxides with NaBH₄ (8 eq.) in EtOH following standard procedures: **43a**: 93%, **43b**: 73%, **43c**: 93%, **43d**: 95%, **43f**: 89%, **43g**: 97%, **43h**: 92%, **43i**: 47%, **43m**: 71%, **43n**: 85%, **43o**: 73%. All other chemicals are commercially available and were used as received.

Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (NMR) ¹H NMR spectra were recorded at 300 MHz on a *Bruker AV-300* or at 500 MHz on a *Bruker DRX 500* spectrometer. Chemical shifts are reported as δ values relative to the residual proton signal in CDCl₃ (δ = 7.26 ppm), benzene-d₆ (δ = 7.16 ppm) or in acetone-d₆ (δ = 2.05 ppm) as internal standard. ¹³C NMR spectra were recorded at 75.5 MHz

on a *Bruker AV-300* or at 126 MHz on a *Bruker DRX 500* spectrometer. Chemical shifts are reported as δ values relative to CDCl_3 ($\delta = 77.16$ ppm), benzene- d_6 ($\delta = 128.06$ ppm) or acetone- d_6 ($\delta = 29.84$ ppm). Signal multiplicities are abbreviated as follows: m (multiplett), m_c (centered multiplett), s (singulett), bs (broad singulett), d (doublett), t (triplett), q (quartett), hept (heptett) or combinations thereof. Some of the presented spectra were recorded by G. Häde, K. Pützer or C. Mischke from the NMR department of the Philipps-Universität Marburg.

Infrared Spectroscopy (IR) IR spectra were recorded on a *Bruker Alpha-P* FT-IR spectrometer from the neat substances (unit: cm^{-1}).

Mass Spectrometry (MS) Electrospray ionization (ESI) mass spectra were recorded on a *Finnigan LTQ FT* spectrometer. The spectra were recorded by Dr. K. Steinbach, Dr. U. Linne, J. Bamberger, N. Fritzler or F. Klos from the service department for mass spectrometry of the Philipps-Universität Marburg.

Optical Rotation Optical rotations were measured on a *Perkin-Elmer 241* polarimeter. The unit of the given concentration is g/100 mL.

Melting Points The Melting points are uncorrected and were measured on a *Kofler* hot-stage microscope (*Reichert Thermopan*).

X-Ray Crystallography The measurement of the crystal as well as the structural solution presented in this thesis were carried out by the department „Kristallstrukturanalyse“ of the Philipps-Universität Marburg, represented by its leader Dr. K. Harms.

Thin Layer Chromatography (TLC) TLC analysis was carried out on precoated sheets (*Merck DC Kieselgel 60 F254*). Substances were detected either with UV-light (254 nm) or with Hanessian's stain (cerium molybdate).^[300]

Flash Column Chromatography Flash column chromatography was carried out on *MN Kieselgel 60 M* (Machery-Nagel, 0.040-0.063 mm).

High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) HPLC chromatograms were recorded on a *JASCO* instrument equipped with a *JASCO MD-2010 Plus* multi-wavelength detector and a Daicel Chiralpak IA, IB, or IC column.

F.2. Compound Synthesis

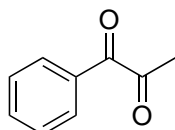
F.2.1. Synthesis of α -Diketones

General Procedure for the Synthesis of α -Diketones 58 (GP 1)

Method A: The α -diketones were prepared via a two-step-procedure comprising an acyloin condensation of the respective aromatic and aliphatic aldehydes according to Stetter and Dämbkes (step 1)^[74] and an oxidation with bismuth(III) acetate according to Rigby (step 2).^[301]

Method B: The α -diketones were prepared via a two-step-procedure comprising an acyloin condensation of the respective aliphatic aldehydes according to Stetter and Rämisch (step 1)^[302] and an oxidation with bismuth(III) acetate according to Rigby (step 2).^[301]

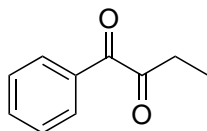
1-Phenylpropane-1,2-dione (58a)^[303]



58a

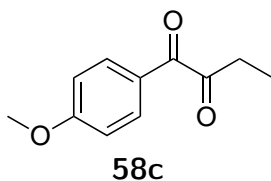
1-Phenylpropane-1,2-dione was prepared according to Wegmann and Dahn^[304] from phenylacetone (5.00 mL, 5.00 g, 37.3 mmol) and selenium dioxide (6.62 g, 59.7 mmol) to yield 2.28 g (41%). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.53 (s, 3 H), 7.50 (m_c, 2 H), 7.64 (m_c, 1 H), 8.01 (m_c, 2 H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 26.5, 129.0, 130.5, 131.9, 134.7, 191.5, 200.7.

1-Phenylbutane-1,2-dione (58b)^[305]

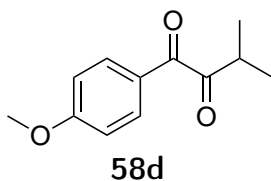


58b

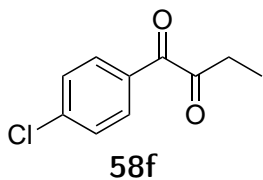
Prepared according to GP 1, method A from benzaldehyde (9.57 mL, 10.0 g, 94.7 mmol), propionaldehyde (20.4 mL, 16.5 g, 285 mmol), 5-(2-hydroxyethyl)-3,4-dimethylthiazolium iodide (2.69 g, 9.43 mmol) and triethylamine (7.88 mL, 5.72 g, 56.5 mmol) in step 1 to furnish 10.3 g of the respective α -hydroxyketone. In step 2, this material was reacted with bismuth(III) oxide (8.77 g, 18.8 mmol) and acetic acid (12.0 mL, 12.6 g, 210 mmol) to yield 4.28 g of the title compound (28% over 2 steps). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 2.88 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.45 (m_c, 2 H), 7.60 (m_c, 1 H), 7.94 (m_c, 2 H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 6.9, 32.2, 128.9, 130.2, 132.1, 134.6, 192.6, 203.8.

1-(4-Methoxyphenyl)butane-1,2-dione (58c)^[306]

Prepared according to GP 1, method A from 4-methoxybenzaldehyde (4.46 mL, 5.00 g, 36.7 mmol), propionaldehyde (7.95 mL, 6.44 g, 111 mmol), 5-(2-hydroxyethyl)-3,4-dimethylthiazolium iodide (1.05 g, 3.67 mmol) and triethylamine (3.07 mL, 2.23 g, 22.0 mmol) in step 1 to furnish 2.64 g of the respective α -hydroxyketone. In step 2, this material was reacted with bismuth(III) oxide (1.69 g, 3.63 mmol) and acetic acid (2.80 mL, 2.94 g, 48.9 mmol) to yield 2.27 g of the title compound (32% over 2 steps). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 2.89 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 6.95 (m_c, 2 H), 7.97 (m_c, 2 H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 7.0, 32.3, 55.7, 114.4, 125.2, 132.8, 165.0, 191.3, 204.5.

1-(4-Methoxyphenyl)-3-methylbutane-1,2-dione (58d)^[306]

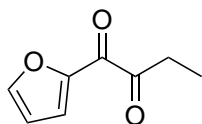
Prepared according to GP 1, method A from 4-methoxybenzaldehyde (8.94 mL, 10.0 g, 73.5 mmol), isobutyraldehyde (20.1 mL, 15.9 g, 220 mmol), 5-(2-hydroxyethyl)-3,4-dimethylthiazolium iodide (2.09 g, 7.33 mmol) and triethylamine (6.19 mL, 4.49 g, 44.4 mmol) in step 1. The crude product was reacted without further purification in step 2 with bismuth(III) oxide (10.3 g, 22.0 mmol) and acetic acid (4.20 mL, 4.41 g, 73.4 mmol) to yield 4.96 g of the title compound (33% over 2 steps). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (d, J = 7.0 Hz, 6 H), 3.34 (hept, J = 7.0 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 6.96 (m_c, 2 H), 7.92 (m_c, 2 H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 17.1, 36.7, 55.8, 114.4, 125.8, 132.6, 165.0, 192.8, 207.2.

1-(4-Chlorophenyl)butane-1,2-dione (58f)^[307]

Prepared according to GP 1, method A from 4-chlorobenzaldehyde (5.68 g, 40.4 mmol), propionaldehyde (8.75 mL, 7.09 g, 122 mmol), 5-(2-hydroxyethyl)-3,4-dimethylthiazolium iodide (1.15 g, 4.03 mmol) and triethylamine (3.41 mL, 2.48 g, 24.5 mmol) in step 1. The crude product was reacted without further purification in step 2 with bismuth(III) oxide (5.65 g, 12.1 mmol) and acetic acid (8.10 mL, 8.51 g, 0.142 mol) to yield 2.53 g of the title compound (32% over 2 steps). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 2.91 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.46 (m_c, 2 H), 7.94 (m_c, 2 H).

– ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 6.8, 32.0, 128.6, 129.2, 131.6, 141.3, 190.6, 203.0.

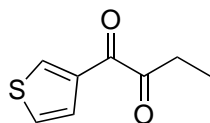
1-(Furan-2-yl)butane-1,2-dione (**58g**)^[308]



58g

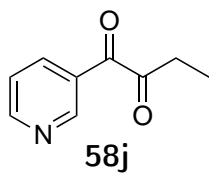
Prepared according to GP 1, method A from furfural (8.62 mL, 10.0 g, 104 mmol), propionaldehyde (22.5 mL, 18.2 g, 314 mmol), 5-(2-hydroxyethyl)-3,4-dimethylthiazolium iodide (2.97 g, 10.4 mmol) and triethylamine (8.78 mL, 6.37 g, 63.0 mmol) in step 1 to furnish 7.21 g of the respective α -hydroxyketone. In step 2, this material was reacted with bismuth(III) oxide (5.87 g, 12.6 mmol) and acetic acid (9.79 mL, 10.3 g, 0.171 mol) to yield 5.61 g of the title compound (35% over 2 steps). – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 3.34 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 6.60 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.66 (dd, J = 3.6, 0.8 Hz, 1 H), 7.75 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 7.0, 31.1, 113.1, 124.8, 149.0, 149.3, 194.3, 201.0.

1-(Thiophen-3-yl)butane-1,2-dione (**58i**)^[80]

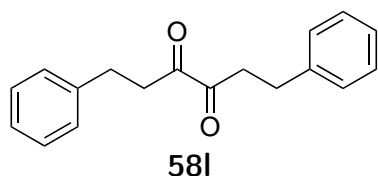


58i

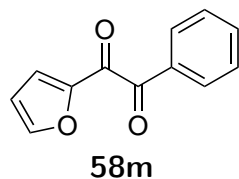
Prepared according to GP 1, method A from thiophen-3-carbaldehyde (10.0 mL, 12.8 g, 114 mmol), propionaldehyde (24.9 mL, 19.9 g, 342 mmol), 5-(2-hydroxyethyl)-3,4-dimethylthiazolium iodide (3.25 g, 11.4 mmol) and triethylamine (9.54 mL, 6.93 g, 68.5 mmol) in step 1 to furnish 13.8 g of the respective α -hydroxyketone. In step 2, 5.00 g (29.4 mmol) of this material were reacted with bismuth(III) oxide (3.70 g, 7.94 mmol) and acetic acid (16.0 mL, 16.8 g, 280 mmol) to yield 3.41 g of the title compound as a yellow oil (49% over 2 steps). – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 2.93 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.35 (dd, J = 5.0, 2.6 Hz, 1 H), 7.67 (m_c, 1 H), 8.50 (m_c, 1 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 7.1, 31.4, 126.6, 128.1, 136.8, 137.7, 183.8, 202.6. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3115, 2980, 2940, 2884, 1714, 1657, 1506, 1456, 1410, 1347, 1261, 1189, 1149, 1115, 1080, 995, 934, 877, 838, 796, 688, 627, 567, 420. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2\text{SNa}^+$: 191.0137; found 191.0139.

1-(Pyridine-3-yl)butane-1,2-dione (58j)

Prepared according to GP 1, method A from pyridine-3-carbaldehyde (5.26 mL, 6.00 g, 56.0 mmol), propionaldehyde (12.2 mL, 9.76 g, 168 mmol), 5-(2-hydroxyethyl)-3,4-dimethylthiazolium iodide (1.60 g, 5.60 mmol) and triethylamine (4.68 mL, 3.40 g, 33.6 mmol) in step 1 to furnish 4.22 g of the respective α -hydroxyketone. In step 2, 4.22 g (25.5 mmol) of this material were reacted with bismuth(III) oxide (3.21 g, 6.90 mmol) and acetic acid (15.0 mL, 15.8 g, 263 mmol) to yield 1.25 g of the title compound as a yellow oil (14% over 2 steps). – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.70 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.26 (m_c, 1 H), 8.02 (m_c, 1 H), 8.52 (m_c, 1 H), 8.82 (s, 1 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 6.6, 31.4, 123.6, 128.1, 137.5, 151.1, 153.8, 189.5, 201.7. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2979, 2940, 1711, 1678, 1582, 1458, 1415, 1380, 1331, 1273, 1236, 1194, 1123, 1089, 1024, 873, 821, 782, 745, 703, 671, 625, 562. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2\text{H}^+$: 164.0706; found 164.0708.

1,6-Diphenylhexane-3,4-dione (58l)^[302]

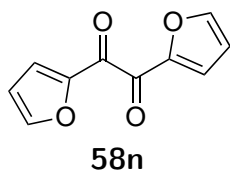
Prepared according to GP 1, method B from 3-phenylpropionaldehyde (7.00 mL, 7.07 g, 52.7 mmol), 5-(2-hydroxyethyl)-3-benzyl-4-methylthiazolium chloride (0.708 g, 2.63 mmol) and triethylamine (2.20 mL, 1.60 g, 15.8 mmol) in step 1 to furnish 6.04 g of the respective α -hydroxyketone. In step 2, 6.04 g (22.5 mmol) of this material were reacted with bismuth(III) oxide (3.49 g, 7.50 mmol) and acetic acid (4.51 mL, 4.74 g, 78.8 mmol) to yield 4.74 g of the title compound as a yellow solid (67% over 2 steps). – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.81 (m_c, 4 H), 2.99 (m_c, 4 H), 7.09–7.15 (m, 6 H), 7.21 (m_c, 4 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 29.2, 37.8, 126.4, 128.5, 128.7, 140.5, 198.8.

1-(Furan-2-yl)-2-phenylethane-1,2-dione (58m)^[309]

Prepared according to GP 1, method A from benzaldehyde (3.60 mL, 3.78 g, 35.6 mmol), furfural (8.97 mL, 10.4 g, 109 mmol), 5-(2-hydroxyethyl)-3,4-dimethylthiazolium iodide (1.02 g, 3.58 mmol) and triethylamine (2.96 mL, 2.17 g, 21.4 mmol) in step 1 to furnish 5.96 g of the respective α -hydroxyketone. In step 2, 1.49 g (7.37 mmol) of this material were reacted

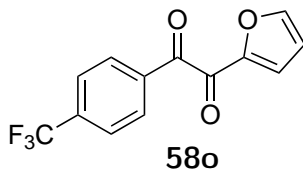
with bismuth(III) oxide (0.927 g, 1.99 mmol) and acetic acid (1.50 mL, 1.58 g, 26.3 mmol) to yield 0.620 g of the title compound as a yellow solid (35% over 2 steps), mp 39-40 °C. – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.59 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J = 3.6, 0.7 Hz, 1 H), 7.47 (m, 2 H), 7.62 (m, 1 H), 7.73 (dd, J = 1.6, 0.7 Hz, 1 H), 7.99 (m, 2 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 113.0, 123.4, 129.0, 130.2, 132.7, 134.9, 149.3, 145.0, 180.5, 191.6. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 1644, 1457, 1230, 1014, 764, 659, 587, 506. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_3$: 223.0366; found 223.0366.

1,2-Di(furan-2-yl)ethane-1,2-dione (**58n**)^[310]



0.490 g 1,2-Di(furan-2-yl)ethane-1,2-dione (**58n**) was isolated as a side product from the synthesis of 1-(Furan-2-yl)-2-phenylethane-1,2-dione (**58m**) as a yellow-brown solid, yield: 14%, mp 136-164 °C. – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.63 (dd, J = 3.7, 1.6 Hz, 2 H), 7.64 (mc, 2 H), 7.78 (mc, 2 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 113.2, 124.8, 149.5, 149.6, 177.0. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3149, 1637, 1451, 1392, 1279, 1021, 939, 750, 584, 480. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{O}_4$: 213.0158; found 213.0159.

1-(Furan-2-yl)-2-(4-trifluoromethylphenyl)ethane-1,2-dione (**58o**)



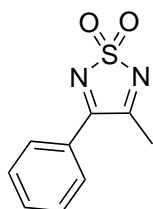
Prepared according to GP 1, method A from 4-trifluoromethylbenzaldehyde (0.78 mL, 1.0 g, 5.7 mmol), furfural (1.5 mL, 1.7 g, 17 mmol), 5-(2-hydroxyethyl)-3,4-dimethylthiazolium iodide (0.16 g, 0.57 mmol) and triethylamine (0.48 mL, 0.35 g, 3.4 mmol) in step 1 to furnish 1.5 g of the respective α -hydroxyketone. In step 2, 0.73 g of this material were reacted with bismuth(III) oxide (0.38 g, 0.81 mmol) and acetic acid (0.80 mL, 0.84 g, 14 mmol) to yield 0.14 g of the title compound as a pale yellow solid (18% over 2 steps), mp 59-60 °C. – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.66 (dd, J = 3.7, 0.6 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 7.79 (m, 3 H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 2 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 113.3, 123.5 (q, J = 272.9 Hz), 124.1, 126.1 (q, J = 3.7 Hz), 130.7, 135.5, 135.9 (q, J = 33.1 Hz), 149.8, 149.8, 179.1, 190.2. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3156, 1651, 1462, 1322, 1111, 759, 589, 495. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_3$: 291.0240; found 291.0242.

F.2.2. Synthesis of Thiadiazoles

General Procedure for the Synthesis of 1,2,5-Thiadiazole-1,1-dioxides **52** (GP 2):

The respective 1,2-diketone **58** (1.00 mmol) was dissolved in toluene (5 mL) and *N,N'*-bis(trimethylsilyl)sulfamide (**60**, 842 mg, 3.50 mmol) and boron trifluoride diethyl etherate (0.19 mL, 0.22 g, 1.5 mmol) were added. The reaction mixture was stirred for 8 h at rt, poured into chloroform (10 mL) and washed with water (15 mL) and brine (10 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄, the solvent was removed under reduced pressure, and the crude product was purified by recrystallization or flash column chromatography.

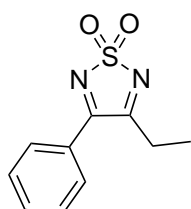
4-Methyl-3-phenyl-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (**52a**, table 1, entry 1)^[64]



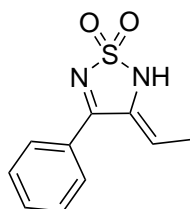
52a

Prepared according to GP 2 from 1-phenylpropane-1,2-dione (**58a**, 2.00 g, 13.5 mmol), *N,N'*-bis(trimethylsilyl)sulfamide (11.4 g, 47.4 mmol) and boron trifluoride diethyl etherate (2.57 mL, 2.96 g, 20.8 mmol) in toluene (70 mL). Recrystallization from benzene furnished 2.19 g (78%) of the title compound as a colorless solid, mp 134 °C. – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.77 (s, 3 H), 7.59 (m_c, 2 H), 7.72 (m_c, 1 H), 7.91 (m_c, 2 H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 18.9, 127.5, 129.6, 130.3, 134.4, 165.9, 167.9. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3323, 3223, 1641, 1553, 1488, 1443, 1425, 1342, 1292, 1155, 1023, 983, 927, 905, 803, 781, 754, 690, 648, 588, 553, 529, 484, 431, 410. – ESI (HR-MS) calcd. for C₉H₇N₂O₂S: 207.0234; found 207.0232.

4-Ethyl-3-phenyl-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (**52b**) and (*Z*)-4-Ethylidene-3-phenyl-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (**61b**, table 1, entry 2)^[80]



52b



61b

Prepared according to GP 2 from 1-phenylbutane-1,2-dione (**58b**, 1.08 g, 6.66 mmol), *N,N'*-bis(trimethylsilyl)sulfamide (5.63 g, 23.4 mmol) and boron trifluoride diethyl etherate (1.23 mL, 1.41 g, 10.0 mmol) in toluene (33 mL). Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 2:1) furnished 1.26 g (85%) of a 1:9 mixture of the title compounds (*R*_f = 0.31) as a colorless solid.

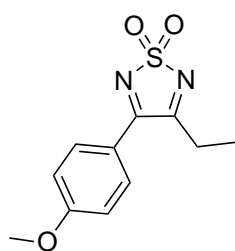
52b: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 3.04 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 7.60 (m_c, 2 H), 7.70 (m_c, 1 H), 7.87 (m_c, 2 H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃):

δ = 10.3, 26.5, 127.7, 129.5, 130.2, 134.1, 165.3, 173.0.

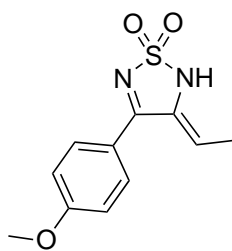
61b: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.96 (d, J = 7.4 Hz, 3 H), 5.82 (q, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.19 (bs, 1 H), 7.50 (m_c , 2 H), 7.60 (m_c , 1 H), 7.70 (m_c , 2 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 14.6, 119.1, 129.0, 129.3, 129.8, 132.9, 136.5, 170.8.

52b, **61b**: IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3266, 3157, 1654, 1591, 1528, 1489, 1445, 1348, 1296, 1149, 1077, 992, 934, 877, 813, 765, 698, 652, 615, 586, 531, 500, 443, 413. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}^+$: 245.0355; found 245.0353. – Anal. Calcd. (%) for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (222.3): C, 54.04; H, 4.53; N 12.60. Found: C, 53.85; H, 4.81; N, 12.70.

4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (52c) and (Z)-4-Ethylidene-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (61c, table 1, entry 3)^[80]



52c



61c

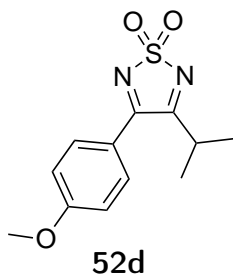
Prepared according to GP 2 from 1-(4-methoxyphenyl)-butane-1,2-dione (**58c**, 943 mg, 4.91 mmol), *N,N'*-bis(trimethylsilyl)sulfamide (4.13 g, 17.2 mmol) and boron trifluoride diethyl etherate (0.905 mL, 1.04 g, 7.33 mmol) in toluene (25 mL). Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 3:2) furnished 892 mg (72%) of a 1:9 mixture of the title compounds (R_f = 0.34) as a light yellow solid.

52c: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 3.10 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 7.04 (m_c , 2 H), 7.96 (m_c , 2 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 10.6, 27.1, 55.9, 115.2, 119.9, 133.2, 164.8, 165.0, 172.7.

61c: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.94 (d, J = 7.4 Hz, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 5.83 (q, J = 7.4 Hz, 1 H), 6.88 (bs, 1 H), 7.00 (m_c , 2 H), 7.72 (m_c , 2 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 14.6, 55.7, 114.6, 118.1, 121.6, 132.1, 136.6, 163.8, 169.9.

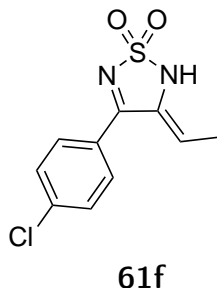
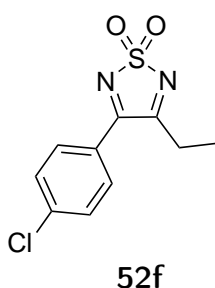
52c, **61c**: IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3232, 1651, 1601, 1493, 1423, 1383, 1307, 1256, 1148, 1016, 986, 879, 844, 818, 792, 738, 698, 637, 589, 529, 480, 443, 411. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}^+$: 275.0489; found 275.0641. – Anal. Calcd. (%) for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (252.3): C, 52.37; H, 4.79; N, 11.10. Found: C, 52.02; H, 5.00; N, 10.96.

4-Isopropyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (52d, table 1, entry 4)^[80]



Prepared according to GP 2 from 1-(4-methoxyphenyl)-3-methylbutane-1,2-dione (**58d**, 634 mg, 3.07 mmol), *N,N'*-bis(trimethylsilyl)sulfamide (2.59 g, 10.8 mmol) and boron trifluoride diethyl etherate (0.569 mL, 0.654 g, 4.61 mmol) in toluene (15 mL). Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 2:1) furnished 661 mg (81%) of the title compound ($R_f = 0.36$) as a light yellow solid, mp 149 °C. – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.34$ (d, $J = 6.7$ Hz, 6 H), 3.45 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 7.05 (m_c, 2 H), 7.90 (m_c, 2 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.6, 31.1, 55.9, 115.2, 120.2, 132.6, 164.7, 164.9, 176.2$. – IR (neat): $\tilde{\nu} = 3420, 3292, 2979, 1599, 1531, 1500, 1453, 1423, 1381, 1351, 1314, 1289, 1258, 1166, 1076, 1049, 1014, 978, 875, 841, 805, 764, 697, 615, 568, 534, 505, 479, 438, 407$. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}^+$: 289.0617; found 289.0626.

4-Ethyl-3-(4-chlorophenyl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (52f) and (Z)-4-Ethylidene-3-(4-chlorophenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (61f, table 1, entry 6)^[80]



Prepared according to GP 2 from 1-(4-chlorophenyl)-butane-1,2-dione (**58f**, 527 mg, 2.68 mmol), *N,N'*-bis(trimethylsilyl)sulfamide (2.26 g, 9.40 mmol) and boron trifluoride diethyl etherate (0.494 mL, 0.568 g, 4.00 mmol) in toluene (20 mL). Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 2:1) furnished 495 mg (72%) of a 1:15 mixture of the title compounds ($R_f = 0.25$) as a colorless solid.

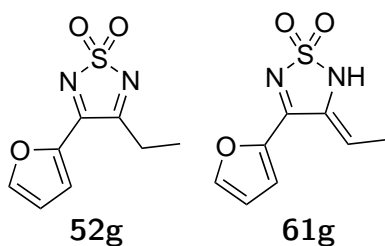
52f: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.41$ (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 3.03 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 7.56 (m_c, 2 H), 7.85 (m_c, 2 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.4, 26.6, 126.1, 130.0, 131.6, 141.2, 164.9, 172.1$.

61f: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.96$ (d, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 5.79 (q, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.04 (bs, 1 H), 7.50 (m_c, 2 H), 7.66 (m_c, 2 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.6, 118.9, 127.6, 129.5, 131.2, 136.3, 139.6, 169.6$.

52f, 61f: IR (neat): $\tilde{\nu} = 2984, 2937, 1627, 1593, 1570, 1547, 1487, 1454, 1405, 1345, 1281, 1181, 1148, 1092, 1000, 979, 828, 780, 727, 685, 606, 576, 535, 496, 434, 409$. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_9^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{SNa}^+$: 278.9965, $\text{C}_{10}\text{H}_9^{36}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{SNa}^+$:

279.9993, $\text{C}_{10}\text{H}_9^{37}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{SNa}^+$: 280.9937; found: 278.9968, 280.0002, 280.9936. – Anal. Calcd. (%) for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ (256.7): C, 46.79; H, 3.53; N, 10.91. Found: C, 46.56; H, 3.82; N, 11.02.

4-Ethyl-3-(furan-2-yl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (52g) and (Z)-4-Ethylidene-3-(furan-2-yl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (61g, table 1, entry 7)^[80]



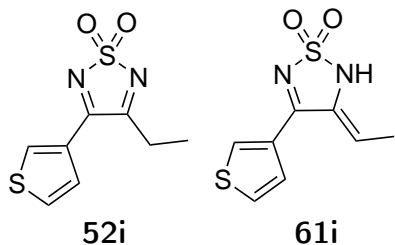
Prepared according to GP 2 from 1-(furan-2-yl)butane-1,2-dione (**58g**, 610 mg, 4.01 mmol), *N,N'*-bis(trimethylsilyl)sulfamide (3.37 g, 14.0 mmol) and boron trifluoride diethyl etherate (0.740 mL, 0.851 g, 6.00 mmol) in toluene (20 mL). Recrystallization from benzene furnished 0.594 g (70%) of a 1:3 mixture of the title compounds as a bright yellow solid.

52g: ^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6): δ = 1.38 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 3.45 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 6.94 (dd, J = 3.8, 1.7 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J = 3.8, 0.6 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J = 1.7, 0.7 Hz, 1 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, acetone- d_6): δ = 10.0, 27.1, 115.3, 125.9, 152.2, 157.1, 167.9, 174.1.

61g: ^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6): δ = 1.99 (d, J = 7.4 Hz, 3 H), 6.58 (q, J = 7.4 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J = 3.7, 0.8 Hz, 1 H), 8.05 (dd, J = 1.8, 0.7 Hz, 1 H), 9.32 (bs, 1 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, acetone- d_6): δ = 14.4, 114.0, 117.4, 121.4, 135.7, 146.8, 150.0, 171.1.

52g, 61g: IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3230, 1648, 1572, 1514, 1464, 1394, 1370, 1340, 1304, 1235, 1150, 1077, 1020, 902, 808, 762, 707, 628, 585, 529, 444. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}^+$: 235.0148; found 235.0142. – Anal. Calcd. (%) for $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (212.2): C, 45.28; H, 3.80; N, 13.20; S, 15.11. Found: C, 45.12; H, 3.90; N, 12.99; S, 15.09.

4-Ethyl-3-(thiophen-3-yl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (52i) and (Z)-4-Ethylidene-3-(thiophen-3-yl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (61i, table 1, entry 9)^[80]



Prepared according to GP 2 from 1-(thiophen-3-yl)butane-1,2-dione (**58i**, 740 mg, 4.40 mmol), *N,N'*-bis(trimethylsilyl)sulfamide (3.70 g, 15.4 mmol) and boron trifluoride diethyl etherate (0.812 mL, 0.934 g, 6.58 mmol) in toluene (25 mL). Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished 752 mg (75%) of a 1:1.6 mixture of the

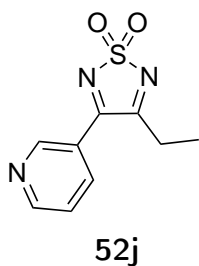
title compounds ($R_f = 0.31$) as a pale yellow solid.

52i: ^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6): $\delta = 1.38$ (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 3.45 (q, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 7.75 (m_c, 2 H), 8.76 (dd, $J = 2.6, 1.5$ Hz, 1 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, acetone- d_6): $\delta = 10.2, 27.1, 128.8, 130.0, 130.5, 137.6, 161.4, 174.8$.

61i: ^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6): $\delta = 1.97$ (d, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 6.10 (q, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.56 (dd, $J = 5.1, 1.3$ Hz, 1 H), 7.71 (dd, $J = 5.1, 2.9$ Hz, 1 H), 8.30 (dd, $J = 2.9, 1.3$ Hz, 1 H), 9.31 (bs, 1 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, acetone- d_6): $\delta = 14.3, 117.3, 128.6, 128.9, 131.6, 133.4, 137.0, 164.6$.

52i, 61i: IR (neat): $\tilde{\nu} = 3240, 3111, 2926, 1699, 1654, 1539, 1498, 1424, 1356, 1308, 1285, 1150, 1083, 1026, 1000, 899, 871, 786, 706, 631, 561, 534, 477, 442$. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}^+$: 250.9919; found 250.9918.

4-Ethyl-3-(pyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (52j, table 1, entry 10)

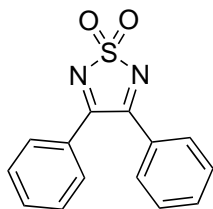


Prepared according to GP 2 from 1-(pyridin-3-yl)butane-1,2-dione (**58j**, 252 mg, 1.54 mmol), *N,N'*-bis(trimethylsilyl)sulfamide (1.30 g, 5.41 mmol), and boron trifluoride diethyl etherate (0.285 mL, 0.329 g, 2.32 mmol) in benzene (20 mL). Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished 42.6 mg (18%) of the title compound ($R_f = 0.27$) as a yellow solid. – ^1H

NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.19$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.95 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.44 (ddd, $J = 8.0, 4.9, 0.7$ Hz, 1 H), 8.32 (dt, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1 H), 8.83 (dd, $J = 4.9, 1.7$ Hz, 1 H), 9.22 (m_c, 1 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.0, 31.8, 123.8, 128.2, 137.6, 151.8, 154.5, 190.1, 202.1$. – IR (neat): $\tilde{\nu} = 2979, 2940, 1711, 1678, 1582, 1458, 1415, 1380, 1332, 1273, 1236, 1194, 1123, 1089, 1024, 873, 821, 782, 748, 703, 671, 625, 562$. – ESI (HR-MS) calcd. for

$\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{SNa}^+$: 246.0308; found 246.0306.

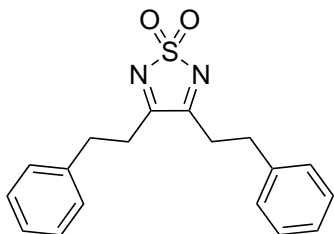
3,4-Bis(2phenylethyl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (52k, table 1, entry 11)^[64]



52k

Prepared according to GP 2 from benzil (2.05 g, 9.75 mmol), *N,N'*-bis(trimethylsilyl)sulfamide (8.19 g, 34.1 mmol) and boron trifluoride diethyl etherate (1.80 mL, 2.07 g, 14.6 mmol) in toluene (50 mL). Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:1 + 5% MeOH) furnished 2.29 g (87%) of the title compound ($R_f = 0.30$) as a colorless solid. – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.46$ (m_c , 4 H), 7.56–7.58 (m, 4 H), 7.67 (m_c , 2 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 128.2, 128.9, 131.0, 134.1, 165.7$. – IR (neat): $\tilde{\nu} = 3394, 3346, 3069, 1595, 1562, 1489, 1446, 1386, 1344, 1308, 1176, 1116, 1091, 1067, 974, 855, 802, 757, 727, 690, 649, 610, 585, 537, 502, 442, 402$. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}$: 293.0355; found 293.0355.

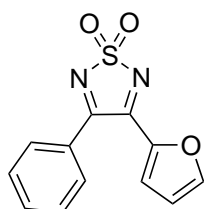
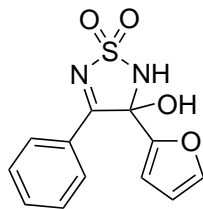
3,4-Bis(2-phenylethyl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (52l, table 1, entry 12)



52l

Prepared according to GP 2 from 1,6-diphenylhexane-3,4-dione (**58l**, 1.00 g, 3.75 mmol), *N,N'*-bis(trimethylsilyl)sulfamide (3.16 g, 13.1 mmol) and boron trifluoride diethyl etherate (0.693 mL, 0.799 g, 5.63 mmol) in toluene (20 mL). Recrystallization from benzene furnished 0.896 g (73%) of the title compound as a colorless solid, mp 124–127 °C. – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.83$ (m_c , 4 H), 3.00 (m_c , 4 H), 7.08–7.10 (m, 4 H), 7.16–7.27 (m, 6 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 31.8, 31.9, 127.1, 128.5, 129.1, 139.2, 171.0$. – IR (neat): $\tilde{\nu} = 3088, 3061, 3029, 2896, 1949, 1877, 1808, 1664, 1635, 1601, 1568, 1496, 1450, 1403, 1377, 1341, 1258, 1182, 1145, 1119, 1078, 1030, 903, 870, 804, 753, 734, 694, 632, 535, 489, 467, 419$. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}^+$: 349.0981; found 349.0990.

3-(Furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (52m) and 3-(Furan-2-yl)-3-hydroxy-4-phenyl-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (80m, table 7, entry 1)

**52m****80m**

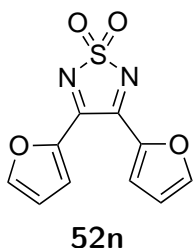
Prepared according to GP 2 from 1-(furan-2-yl)-2-phenylethane-1,2-dione (**58m**, 0.115 g, 0.574 mmol), *N,N'*-bis(trimethylsilyl)sulfamide (0.493 g, 2.05 mmol) and boron trifluoride diethyl etherate (0.108 mL, 0.125 g, 0.879 mmol) in toluene (7 mL). Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished an inseparable

3.3:1 mixture (90.0 mg, 59%) of the title compounds ($R_f = 0.46$) as a yellow solid.

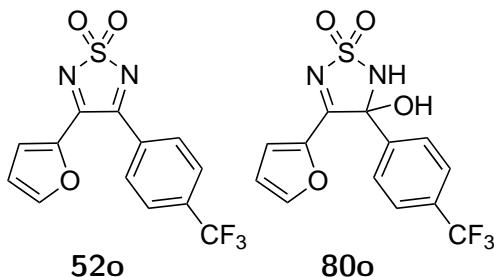
52m: ^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6): $\delta = 6.81$ (dd, $J = 3.8, 1.7$ Hz, 1 H), 6.97 (m_c , 1 H), 7.64-7.71 (m, 2 H), 7.76-7.82 (m, 1 H), 7.93-7.96 (m, 2 H), 8.17 (m_c , 1 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, acetone- d_6): $\delta = 115.1, 128.2, 129.4, 130.3, 130.8, 133.6, 145.2, 152.7, 154.7, 167.3$. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{SH}^+$: 261.0328; found 261.0325.

80m: ^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6): $\delta = 6.66$ (dd, $J = 3.7, 1.7$ Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.26 (m_c , 1 H), 7.38-7.47 (m, 3 H), 7.64-7.71 (m, 2 H), 7.93-7.96 (m, 1 H), 8.04 (bs, 1 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, acetone- d_6): $\delta = 114.2, 117.4, 125.5, 126.6, 129.6, 130.1, 130.6, 136.5, 150.3, 167.4$. – IR (neat): $\tilde{\nu} = 3140, 1509, 1345, 1173, 980, 897, 763, 514$.

Modification: 1-(Furan-2-yl)-2-phenylethane-1,2-dione (**58m**, 15.2 mg, 75.9 μmol) and *N,N'*-bis(trimethylsilyl)sulfamide (64.0 mg, 0.266 mmol) were dissolved in benzene (5 mL). Boron trifluoride diethyl etherate (14.1 μL , 16.2 mg, 0.144 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 8 h. The reaction mixture was poured into chloroform (15 mL) and the organic phase was washed with water (10 mL), brine (15 mL) and was dried over Na_2SO_4 . Recrystallization from toluene furnished 10.1 mg (51%) of the title compound as a yellow solid. The R_f -value as well as the NMR-spectroscopic data were in accordance with the ones presented above.

3,4-Di-(furan-2-yl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (52n, table 7, entry 2)

Prepared according to GP 2 from 1,2-di-(furan-2-yl)ethane-1,2-dione (**58n**, 0.200 g, 1.05 mmol), *N,N'*-bis(trimethylsilyl)sulfamide (1.12 g, 4.21 mmol) and boron trifluoride diethyl etherate (0.185 mL, 0.226 g, 1.59 mmol) in benzene (20 mL). Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished 40 mg (15%) of the title compound ($R_f = 0.40$) as a yellow-brown solid, mp: 155 °C. – ^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6): $\delta = 6.95$ (dd, $J = 3.8, 1.7$ Hz, 2 H), 7.91 (m_c, 2 H), 8.25 (m_c, 2 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 113.2, 124.8, 149.5, 149.6, 177.0$. – IR (neat): $\tilde{\nu} = 3125, 1571, 1338, 1176, 1157, 887, 767, 691, 518$. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{SH}^+$: 251.0121; found 251.0118.

3-(Furan-2-yl)-4-(4-trifluoromethylphenyl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (52o) and 3-(Furan-2-yl)-3-hydroxy-4-(4-trifluoromethylphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (80o, table 7, entry 3)

Prepared according to GP 2 from 1-(furan-2-yl)-2-(4-trifluoromethylphenyl)ethane-1,2-dione (**58o**, 0.100 g, 0.373 mmol), *N,N'*-bis(trimethylsilyl)sulfamide (0.709 g, 2.95 mmol) and boron trifluoride diethyl etherate (0.410 mL, 0.501 g, 3.52 mmol) in benzene (15 mL). Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished an inseparable 1:1.4 mixture (800 mg, 63%) of the title compounds ($R_f = 0.33$) as a yellow solid.

52o: ^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6): $\delta = 6.82$ (dd, $J = 3.8, 1.7$ Hz, 1 H), 7.12 (dd, $J = 3.8, 0.5$ Hz, 1 H), 8.03 (m_c, 2 H), 8.17 (dd, $J = 1.7, 0.5$ Hz, 1 H), 8.22 (m_c, 2 H). – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{SH}^+$: 329.0202; found 329.0205.

80o: ^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6): $\delta = 6.68$ (dd, $J = 3.7, 1.7$ Hz, 1 H), 7.48 (bs, 1 H), 7.33 (dd, $J = 3.7, 0.6$ Hz, 1 H), 7.82 (m_c, 2 H), 7.93 (m_c, 2 H), 7.97 (dd, $J = 1.7, 0.6$ Hz, 1 H). – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H}^+$: 347.0308; found 347.0304.

52o, 80o: – ^{13}C NMR (75.5 MHz, acetone- d_6): $\delta = 93.5, 114.4, 115.4, 124.8$ (q, $J = 271.4$ Hz), 125.0 (q, $J = 271.5$ Hz), 125.8, 126.3 (q, $J = 3.7$ Hz), 126.7 (q, $J = 3.8$ Hz), 127.6, 128.1, 131.5 (q, $J = 32.2$ Hz), 131.7, 134.2 (q, $J = 32.5$ Hz), 144.5, 144.9, 144.9, 145.0, 150.8, 152.8, 154.3, 166.5, 166.6. – IR (neat): $\tilde{\nu} = 3147,$

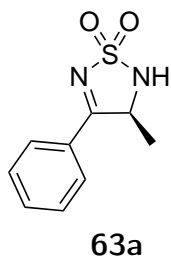
1571, 1502, 1351, 1322, 1171, 772, 667, 523, 442.

F.2.3. Transfer-Hydrogenation of Thiadiazoles

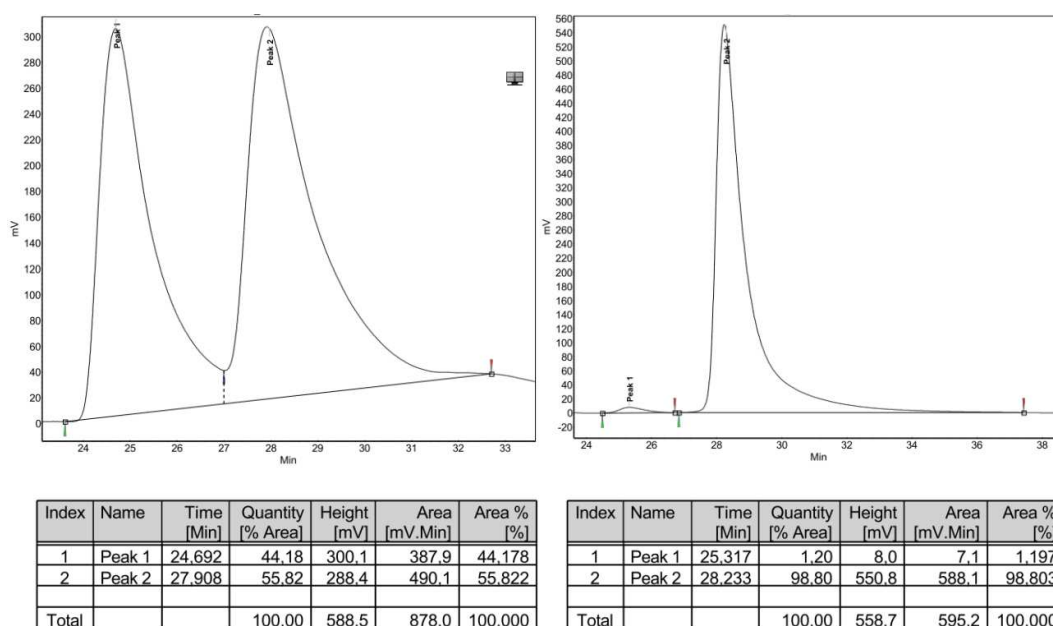
General Procedure for the Ruthenium-catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation of Thiadiazole-1,1-dioxides **52** (GP 3):

The respective thiadiazole-1,1-dioxide **52** (1.00 mmol) and RuCl(*p*-cymene)[(*S,S*)-TsDPEN] (**62**, 32 mg, 0.050 mmol) were dissolved in acetonitrile (25 mL) and cooled to the given temperature. A 5:2 mixture of formic acid and triethylamine (0.630 mL, 0.649 g, 1.50 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for the given time at this temperature. After the addition of water (25 mL), the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 * 25 mL) and the combined organic phases were washed with brine (50 mL) and dried over Na₂SO₄. The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography.

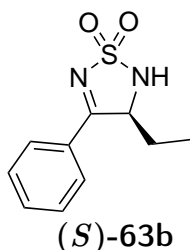
(*S*)-4-Methyl-3-phenyl-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (**63a**, table 3, entry 2)^[80]



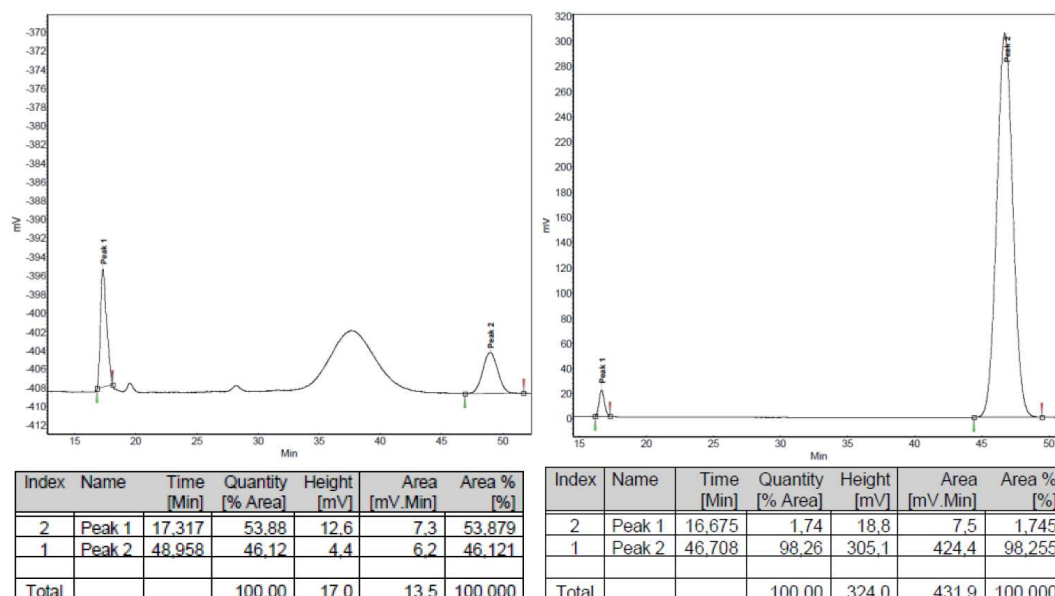
Prepared according to GP 3 from 4-methyl-3-phenyl-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (**52a**, 299 mg, 1.44 mmol), RuCl(*p*-cymene)[(*S,S*)-TsDPEN] (46.0 mg, 72.3 μmol) and the mixture of formic acid and triethylamine (0.724 mL, 0.745 g, 1.72 mmol) in acetonitrile (35 mL) at -15 °C for 30 h. Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished 166 mg (55%) of the title compound (*R_f* = 0.29) as a slightly yellow solid, mp 123-126 °C. – [α]_D²¹ = +0.43 (c 0.46, THF). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.57 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 5.03 (m_c, 1 H), 5.13 (m_c, 1 H), 7.51 (m_c, 2 H), 7.63 (m_c, 1 H), 7.88 (m_c, 2 H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 21.1, 60.3, 128.5, 129.4, 129.8, 134.6, 180.7. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3266, 3209, 1591, 1561, 1448, 1379, 1345, 1295, 1245, 1164, 1092, 1042, 994, 911, 886, 804, 778, 713, 689, 639, 524, 482, 447, 415. – ESI (HR-MS) calcd. for C₉H₁₀N₂O₂SNa⁺: 233.0355; found 233.0356. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IA, *n*-hexane/2-propanol 9:1, flow rate 1.0 mL/min), retention times: (*R*)-enantiomer 25.3 min, (*S*)-enantiomer 28.2 min, 98% *ee*.



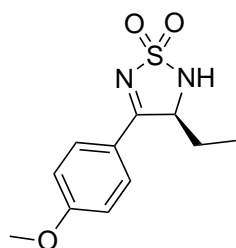
(*S*)-4-Ethyl-3-phenyl-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (63b, table 3, entry 4)^[80]



Prepared according to GP 3 from the mixture of **52b** and its tautomer **61b** (530 mg, 2.38 mmol), RuCl(*p*-cymene)[(*S,S*)-TsDPEN] (76.0 mg, 0.119 mmol) and the mixture of formic acid and triethylamine (1.50 mL, 1.55 g, 3.57 mmol) in acetonitrile (60 mL) at -15°C for 30 h. Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished 392 mg (73%) of the title compound ($R_f = 0.30$) as a colorless solid, mp 89°C . – $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +15.5$ (c 0.54, THF). – ^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6): $\delta = 0.99$ (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.68 (m_c, 1 H), 1.96 (ddq, $J = 14.8, 7.4, 3.3$ Hz, 1 H), 5.38 (ddd, $J = 8.5, 5.6, 3.3$ Hz, 1 H), 6.83 (m_c, 1 H), 7.62 (m_c, 2 H), 7.73 (m_c, 1 H), 8.07 (m_c, 2 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, acetone- d_6): $\delta = 10.3, 28.2, 66.5, 128.5, 130.1, 130.3, 134.9, 180.7$. – IR (neat): $\tilde{\nu} = 3217, 2978, 2939, 2876, 1734, 1590, 1557, 1496, 1447, 1388, 1343, 1310, 1253, 1169, 1101, 1051, 1006, 979, 924, 900, 806, 765, 705, 680, 634, 609, 544, 528, 493, 451, 429$. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}^+$: 225.0703; found 225.0700. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IC, *n*-hexane/2-propanol 3:2, flow rate 0.8 mL/min), retention times: (*R*)-enantiomer 16.7 min, (*S*)-enantiomer 46.7 min, 97% *ee*.

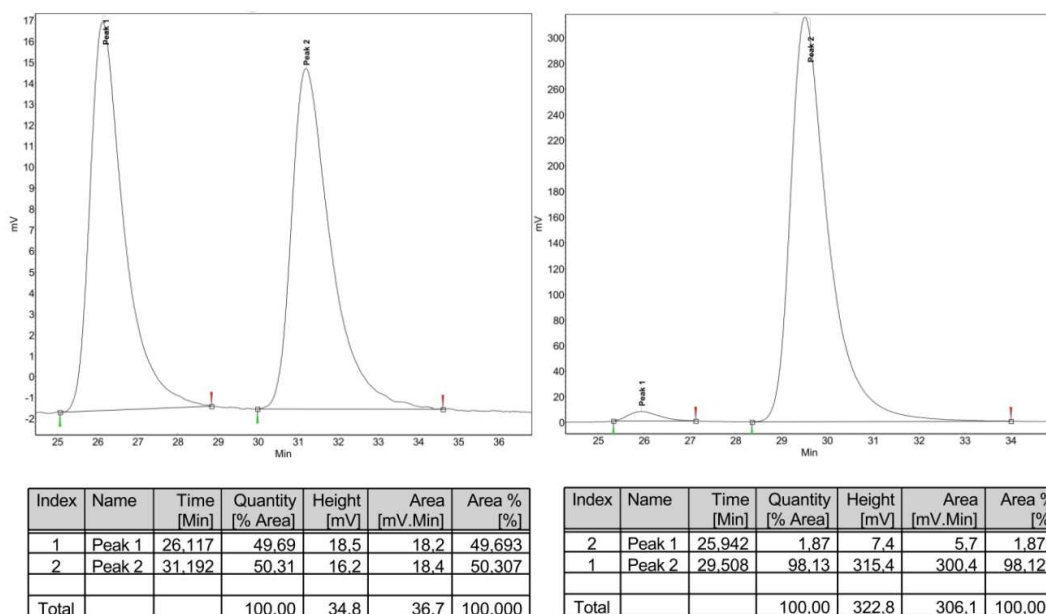


(*S*)-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (63c, table 3, entry 6)^[80]



(*S*)-63c

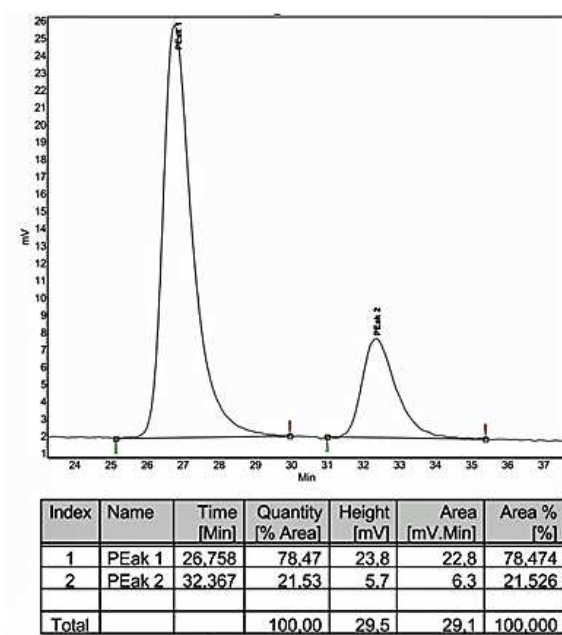
Prepared according to GP 3 from the mixture of **52c** and its tautomer **61c** (174 mg, 0.690 mmol), RuCl(*p*-cymene)[(*S,S*)-TsDPEN] (22.0 mg, 34.6 μ mol) and the mixture of formic acid and triethylamine (0.434 mL, 0.447 g, 1.03 mmol) in acetonitrile (20 mL) at $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 40 h. Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished 171 mg (97%) of the title compound ($R_f = 0.38$) as a slightly yellow solid, mp $109\text{--}111\text{ }^{\circ}\text{C}$. – $[\alpha]_D^{21} = +61.8$ (c 0.55, THF). – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.67 (m_c, 1 H), 1.89 (ddq, $J = 14.8, 7.4, 3.3$ Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 5.00 (ddd, $J = 8.9, 5.9, 3.3$ Hz, 1 H), 5.34 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 6.89 (m_c, 2 H), 7.74 (m_c, 2 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 10.2, 28.2, 55.7, 66.1, 114.7, 121.0, 131.9, 164.7, 179.5. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3318, 2971, 2936, 2882, 2841, 1596, 1549, 1513, 1457, 1425, 1370, 1304, 1257, 1161, 1134, 1096, 1011, 982, 913, 832, 817, 782, 736, 694, 672, 643, 607, 569, 549, 516, 489, 446, 415. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}^+$: 277.0617; found 277.0614. – Anal. Calcd. (%) for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (254.3): C, 51.95; H, 5.55; N, 11.02. Found: C, 52.04; H, 5.20; N, 10.54. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IA, *n*-hexane/2-propanol 9:1, flow rate: 1.5 mL/min), retention times: (*R*)-enantiomer 25.9 min, (*S*)-enantiomer 29.5 min, 96% *ee*.



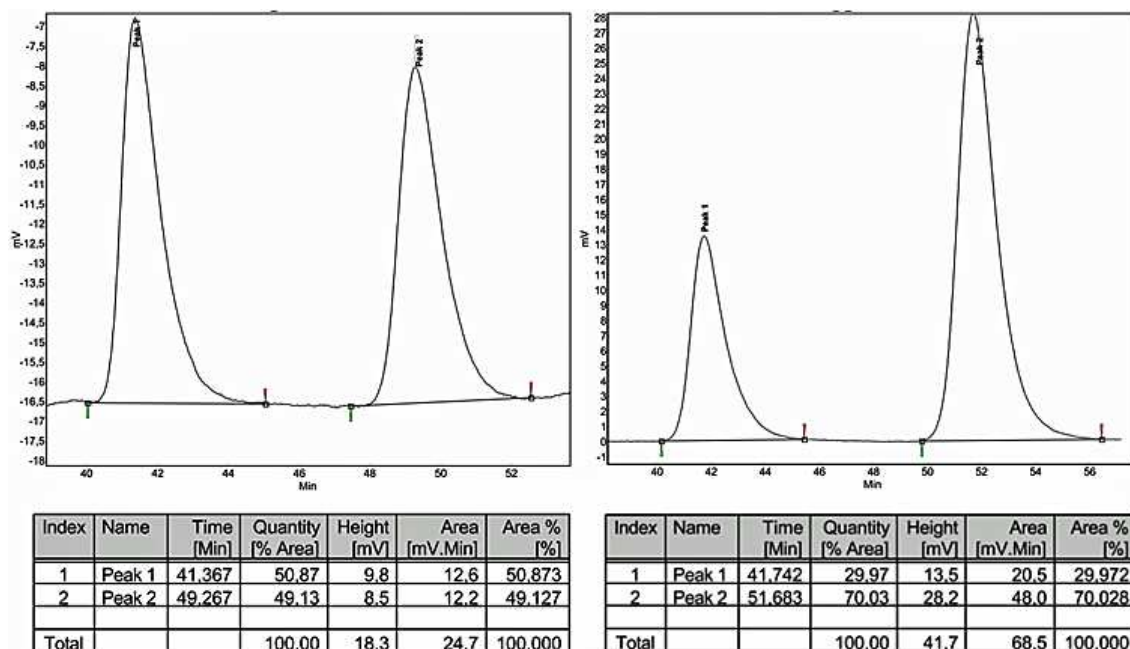
Modification: 4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide **52c** and its tautomer **61c** (20.0 mg, 79.1 μmol) and $\text{Cp}^*\text{RhCl}[(S,S)\text{-TsDPEN}]$ (2.5 mg, 4.0 μmol) were dissolved in acetonitrile (1 mL) and the solution was cooled to $-20\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture of formic acid and triethylamine (40.0 μL , 41.2 mg, 94.9 μmol) was added and the reaction mixture was stirred for 19 h at this temperature. The reaction mixture was poured into water (15 mL) and the aqueous phase was washed with EtOAc (2 * 15 mL). The combined organic phases were washed with brine (20 mL) and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure, furnishing 19.1 mg of a 1:2:3.1 mixture of the desired Thiadiazolin **63c**, the Thiadiazolin **75c** and the Thiadiazolidin **43c**.

75c: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 2.34 (m_c , 2 H), 3.81 (s, 3 H), 5.27 (s, 1 H), 6.99 (m_c , 4 H).

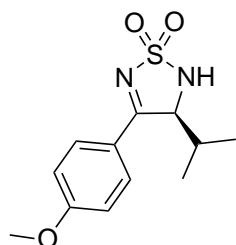
The ^1H NMR-data of the thiadiazolin **63c** was in accordance with that presented above. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IA, *n*-hexane/2-propanol 9:1, flow rate: 1.5 mL/min), retention times: (*R*)-enantiomer 26.8 min, (*S*)-enantiomer 32.4 min, 57% *ee*.



The ^1H NMR-data of the thiadiazolidin **43c** was in accordance with that presented in section F.2.4. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IA, *n*-hexane/2-propanol 95:5, flow rate: 1.5 mL/min), retention times: (3*S*,4*S*)-enantiomer 41.7 min, (3*R*,4*S*)-enantiomer 51.7 min, 40% ee.

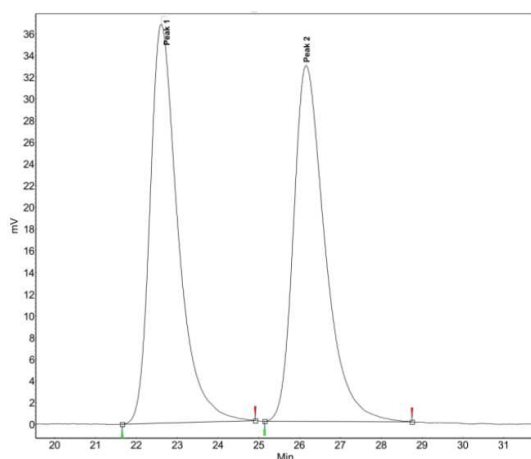


(*S*)-4-Isopropyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide
(63d, table 3, entry 8)^[80]

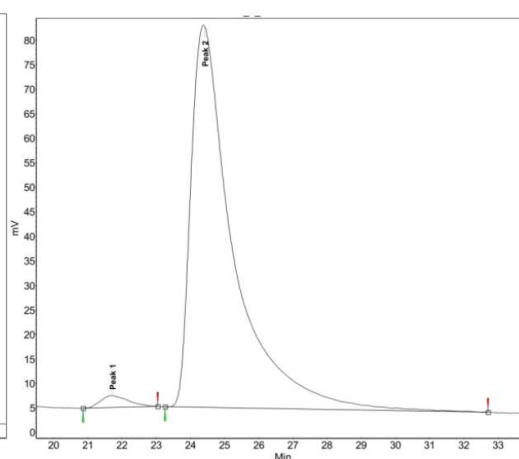


(*S*)-63d

Prepared according to GP 3 from 4-isopropyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (**52d**, 146 mg, 0.548 mmol), RuCl(*p*-cymene)[(*S,S*)-TsDPEN] (17.0 mg, 26.7 μ mol) and the mixture of formic acid and triethylamine (0.345 mL, 0.355 g, 0.822 mmol) in acetonitrile (15 mL) at $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 48 h. Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished 139 mg (94%) of the title compound ($R_f = 0.30$) as a slightly yellow solid, mp $157\text{ }^{\circ}\text{C}$. – $[\alpha]_D^{21} = +79.4$ (c 0.57, THF). – ^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6): δ = 0.67 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 2.29 (dhept, J = 6.8, 2.8 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 5.37 (dd, J = 6.1, 2.7 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.13 (m_c , 2 H), 8.03 (m_c , 2 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, acetone- d_6): δ = 15.2, 21.1, 32.9, 56.2, 70.5, 115.5, 122.7, 132.6, 165.3, 179.3. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3268, 2966, 2933, 2876, 2843, 1603, 1585, 1553, 1512, 1463, 1423, 1375, 1305, 1260, 1235, 1154, 1013, 964, 940, 841, 817, 774, 716, 616, 576, 524, 490, 441, 410. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}^+$: 267.0809; found 267.0809. – Anal. Calcd. (%) for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (268.3): C, 53.71; H, 6.01; N, 10.44. Found: C, 53.51; H, 6.05; N, 10.24. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IA, *n*-hexane/2-propanol 9:1, flow rate: 1.5 mL/min), retention times: (*R*)-enantiomer 21.7 min, (*S*)-enantiomer 24.4 min, 96% *ee*.

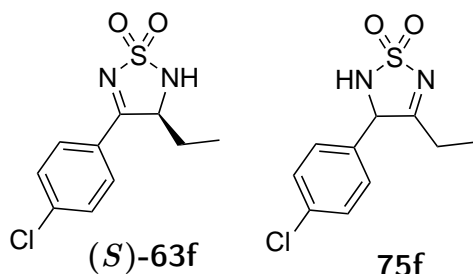


Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	22.617	49.95	36.8	29.2	49.952
2	Peak 2	26.158	50.05	32.8	29.3	50.048
Total			100.00	69.6	58.5	100.000



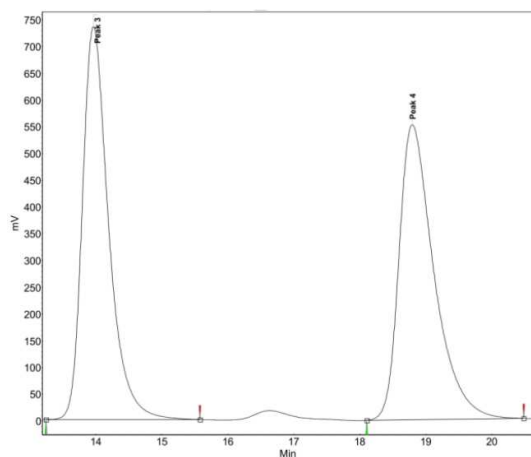
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	21.708	2.00	2.4	2.3	2.001
2	Peak 2	24.383	98.00	78.0	112.4	97.999
Total			100.00	80.4	114.7	100.000

(*S*)-4-Ethyl-3-(4-chlorophenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (**63f**) and 3-Ethyl-4-(4-chlorophenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (**75f**, table 3, entry 10; table 4, entry 3)^[80]

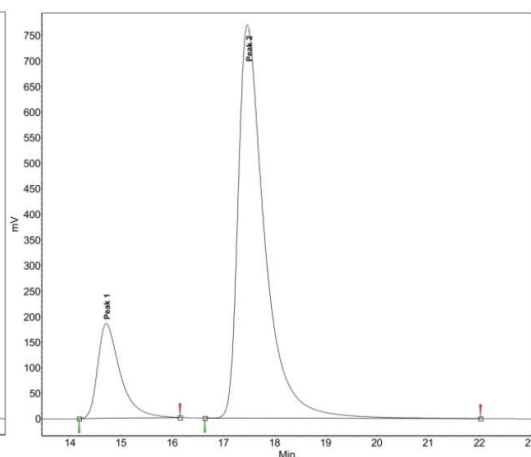


Prepared according to GP 3 from the mixture of **52f** and its tautomer **61f** (303 mg, 1.18 mmol), RuCl(*p*-cymene)[(*S,S*)-TsDPEN] (38.0 mg, 59.7 μ mol) and the mixture of formic acid and triethylamine (0.743 mL, 0.765 g, 1.77 mmol) in acetonitrile (30 mL) at $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 41 h. Flash column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 200:1) furnished a 3.2:1 mixture (278 mg, 92%) of 4-ethyl-3-(4-chlorophenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (**63f**) and 3-ethyl-4-(4-chlorophenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (**75f**) ($R_f = 0.15$) as a colorless solid. Partial separation could be achieved by repeated column chromatography.

63f: ^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6): $\delta = 0.99$ (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.68 (m_c , 1 H), 1.96 (ddq, $J = 14.7, 7.4, 3.3$ Hz, 1 H), 5.37 (ddd, $J = 8.7, 5.6, 3.3$ Hz, 1 H), 6.87 (m_c , 1 H), 7.65 (m_c , 2 H), 8.09 (m_c , 2 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, acetone- d_6): $\delta = 10.3, 28.1, 66.5, 130.4, 132.0, 136.2, 140.7, 179.8$. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IA, *n*-hexane/2-propanol 9:1, flow rate: 1.5 mL/min). Retention times (*R*)-enantiomer 14.7 min, (*S*)-enantiomer 17.5 min, 66% *ee*.



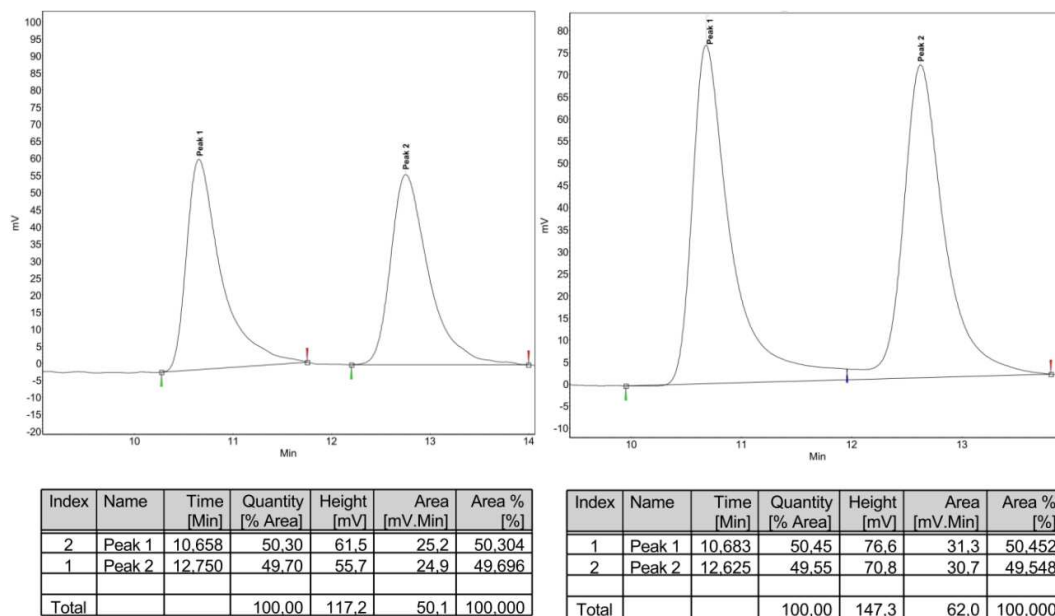
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 3	13.967	50.07	734.7	338.6	50.070
2	Peak 4	18.792	49.93	551.7	337.6	49.930
Total			100.00	1286.4	676.2	100.000



Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	14.708	16.99	185.2	94.6	16.991
2	Peak 2	17.467	83.01	769.8	462.0	83.009
Total			100.00	955.1	556.6	100.000

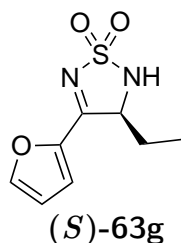
75f: ^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6): $\delta = 1.11$ (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 2.32 (dq, $J = 18.3, 7.2$ Hz, 1 H), 2.61 (dq, $J = 18.3, 7.3$ Hz, 1 H), 5.75 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H),

7.30 (m_c , 1 H), 7.48 (m_c , 4 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, acetone- d_6): δ = 9.9, 25.7, 70.3, 128.9, 130.1, 130.2, 135.3, 186.8. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IA, *n*-hexane/2-propanol 9:1, flow rate: 1.5 mL/min). Retention times first-enantiomer 10.7 min, second-enantiomer 12.6 min, 0% *ee*.



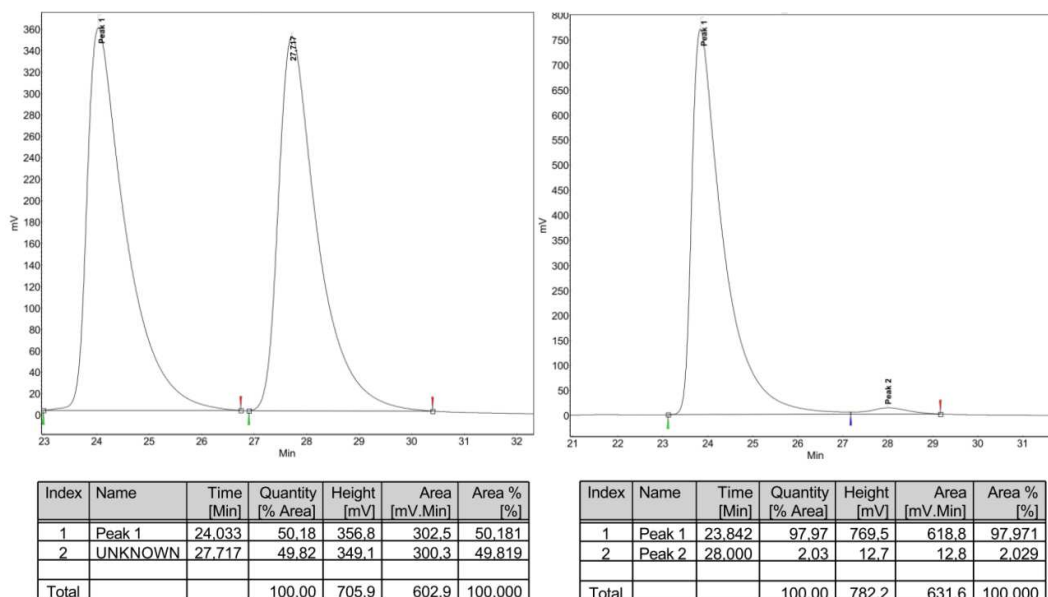
63f, 75f: IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3237, 2923, 2854, 1711, 1682, 1589, 1535, 1441, 1403, 1330, 1160, 1089, 1011, 979, 938, 880, 843, 815, 757, 728, 676, 641, 575, 529, 475, 432. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{SNa}^+$: 281.0122, $\text{C}_{10}\text{H}_{11}^{36}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{SNa}^+$: 282.0150, $\text{C}_{10}\text{H}_{11}^{37}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{SNa}^+$: 283.0120; found: 281.0124, 282.0160, 283.0096.

(*S*)-4-Ethyl-3-(furan-2-yl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (63g, table 3, entry 11)^[80]

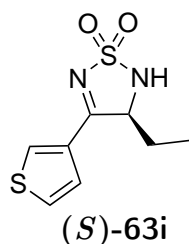


Prepared according to GP 3 from the mixture of **52g** and its tautomer **61g** (312 mg, 1.47 mmol), $\text{RuCl}(p\text{-cymene})[(S,S)\text{-TsDPEN}]$ (47.0 mg, 73.9 μmol) and the mixture of formic acid and triethylamine (0.926 mL, 0.954 g, 2.21 mmol) in acetonitrile (35 mL) at -20°C for 50 h. Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished 267 mg (85%) of the title compound as a yellow solid, mp 72°C . – $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +6.8$ (c 0.62, THF). – ^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6): δ = 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.80 (ddq, J = 8.7, 6.0, 3.3 Hz, 1 H), 2.05 (m_c , 1 H), 5.07 (ddd, J = 8.8, 5.9, 3.2 Hz, 1 H), 6.68 (m_c , 1 H), 6.84 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J = 3.7, 0.7 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 1.6 Hz, 1 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, acetone- d_6): δ = 10.5, 28.4, 66.4, 114.3, 122.0, 146.6, 150.3, 169.2. – IR

(neat): $\tilde{\nu}$ = 3241, 3139, 2979, 2939, 2877, 2362, 1594, 1536, 1460, 1381, 1339, 1309, 1256, 1169, 1104, 1084, 1033, 1008, 976, 930, 883, 769, 702, 678, 636, 589, 545, 514, 474, 451. – ESI (HR-MS) calcd. for $C_8H_{10}N_2O_3SNa^+$: 237.0304; found 237.0305. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IA, *n*-hexane/2-propanol 9:1, flow rate: 1.0 mL/min), retention times: (*S*)-enantiomer 23.8 min, (*R*)-enantiomer 28.0 min, 96% *ee*.

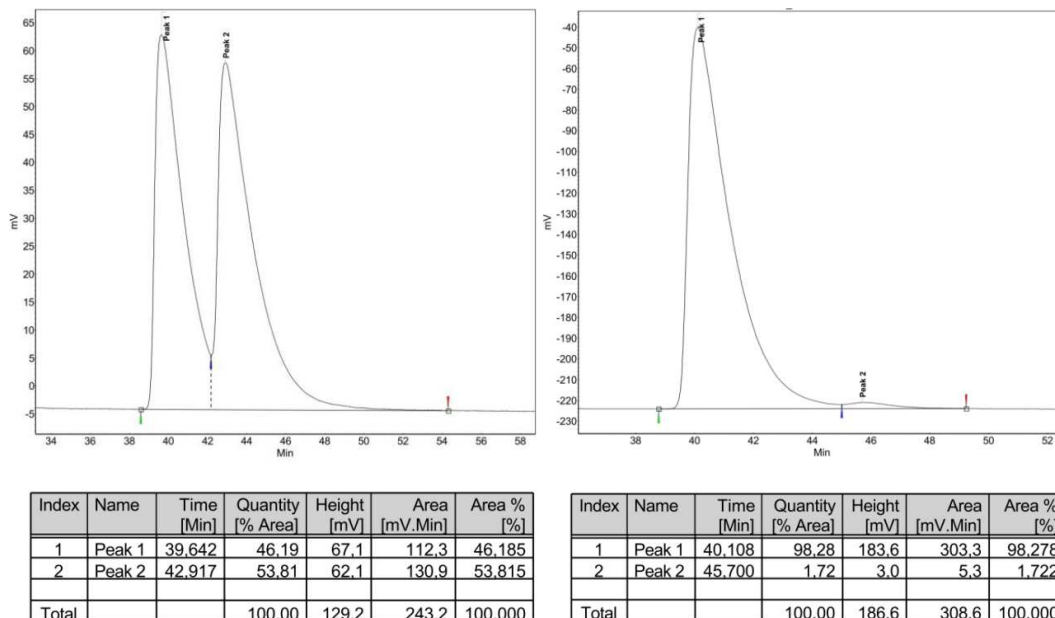


(*S*)-4-Ethyl-3-(thiophen-3-yl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (63i, table 3, entry 12)^[80]

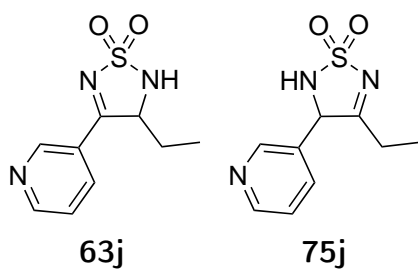


Prepared according to GP 3 from the mixture of **52i** and its tautomer **61i** (401 mg, 1.76 mmol), $RuCl(p\text{-cymene})[(S,S)\text{-Ts-DPEN}]$ (56.0 mg, 88.0 μ mol) and the mixture of formic acid and triethylamine (1.11 mL, 1.14 g, 2.64 mmol) in acetonitrile (35 mL) at $-20^\circ C$ for 55 h. Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished 290 mg (72%) of the title compound as a colorless solid, mp $119^\circ C$. – $[\alpha]_D^{21} = +16.1$ (c 1.01, THF). – 1H NMR (300 MHz, acetone- d_6): δ = 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.77 (ddq, J = 14.4, 8.6, 7.3 Hz, 1 H), 2.04 (m_c, 1 H), 5.22 (ddd, J = 8.7, 5.7, 3.2 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.73 (m_c, 2 H), 8.58 (m_c, 1 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, acetone- d_6): δ = 10.4, 28.8, 67.1, 128.2, 129.0, 133.1, 135.5, 175.2. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3272, 3094, 2979, 2934, 1572, 1518, 1457, 1425, 1365, 1333, 1299, 1280, 1251, 1228, 1201, 1154, 1108, 1081, 1052, 1029, 987, 905, 875, 817, 783, 740, 692, 664, 617, 539, 507, 437, 389. – ESI (HR-MS) calcd. for $C_8H_{10}N_2O_2S_2Na^+$: 253.0076; found 253.0076. – The enantiomeric excess was

determined by HPLC analysis (Chiralpak IB, *n*-hexane/2-propanol 9:1, flow rate: 1.0 mL/min), retention times: (*S*)-enantiomer 40.1 min, (*R*)-enantiomer 45.7 min, 96% *ee*.



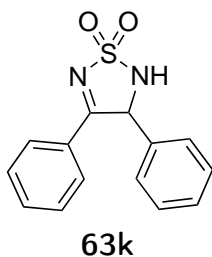
4-Ethyl-3-(pyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (63j) and 3-Ethyl-4-(pyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (75j, table 3, entry 13; table 4, entry 4)



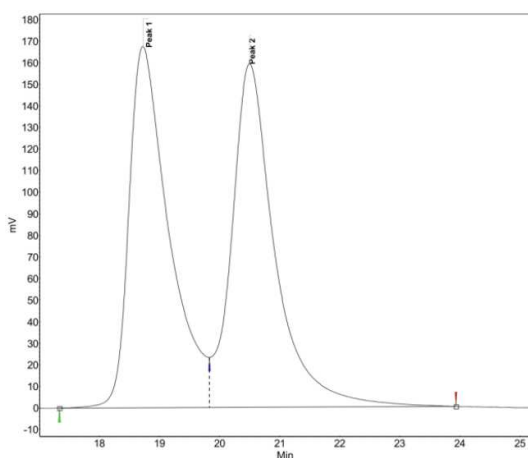
Prepared according to GP 3 from 4-ethyl-3-(pyridin-3-yl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (**52j**, 28.4 mg, 0.127 mmol), RuCl(*p*-cymene)[*rac*-Ts-DPEN] (4.1 mg, 6.4 μmol) and the mixture of formic acid and triethylamine (80.3 μL, 82.5 mg, 0.191 mmol) in acetonitrile (5 mL) at -20 °C for 50 h. Flash column chromatography (EtOAc) furnished 19.1 mg (67%) of the title compounds as an inseparable 3:1 mixture of **63j** and its isomer **75j** (*R_f* = 0.31).

63j: ¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆): δ = 1.00 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.70 (m_c, 1 H), 1.97 (m_c, 1 H), 5.45 (ddd, *J* = 8.5, 5.5, 3.3 Hz, 1 H), 7.65 (ddd, *J* = 8.0, 4.8, 0.8 Hz, 1 H), 8.45 (m_c, 1 H), 8.87 (m_c, 1 H), 9.22 (m_c, 1 H).

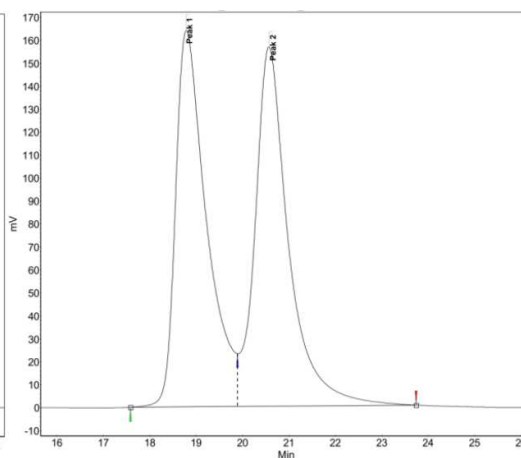
75j: ¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆): δ = 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 2.31-2.43 (m, 1 H), 2.59-2.73 (m, 1 H), 5.83-5.85 (m, 1 H), 7.46 (ddd, *J* = 8.0, 4.8, 0.7 Hz, 1 H), 7.80 (m_c, 1 H), 8.62 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1 H), 8.71 (m_c, 1 H).

3,4-Diphenyl-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (63k)^[80]

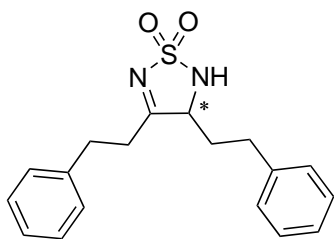
Prepared according to GP 3 from 3,4-diphenyl-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (**52k**, 700 mg, 2.59 mmol), RuCl(*p*-cymene)[(*S,S*)-TsDPEN] (82.0 mg, 0.129 mmol) and the mixture of formic acid and triethylamine (1.31 mL, 1.35 g, 3.12 mmol) in acetonitrile (65 mL) at $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 5 h. Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished 502 mg (71%) of the title compound ($R_f = 0.33$) as a colorless solid, mp $130\text{--}132\text{ }^{\circ}\text{C}$. – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.13$ (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 5.99 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H), $7.33\text{--}7.38$ (m, 7 H), 7.51 (m_c , 1 H), 7.84 (m_c , 2 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 69.0$, 128.1 , 128.6 , 129.1 , 129.8 , 129.9 , 130.2 , 134.4 , 136.1 , 176.9 . – IR (neat): $\tilde{\nu} = 3236$, 1594 , 1561 , 1494 , 1447 , 1393 , 1341 , 1299 , 1264 , 1226 , 1169 , 1079 , 1048 , 999 , 920 , 856 , 805 , 763 , 689 , 646 , 620 , 565 , 526 , 495 , 447 . – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}^+$: 295.0512; found 295.0507. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IA, *n*-hexane/2-propanol 9:1, flow rate: 1.5 mL/min), retention times: first enantiomer 18.8 min, second enantiomer 20.6 min, 0% *ee*.



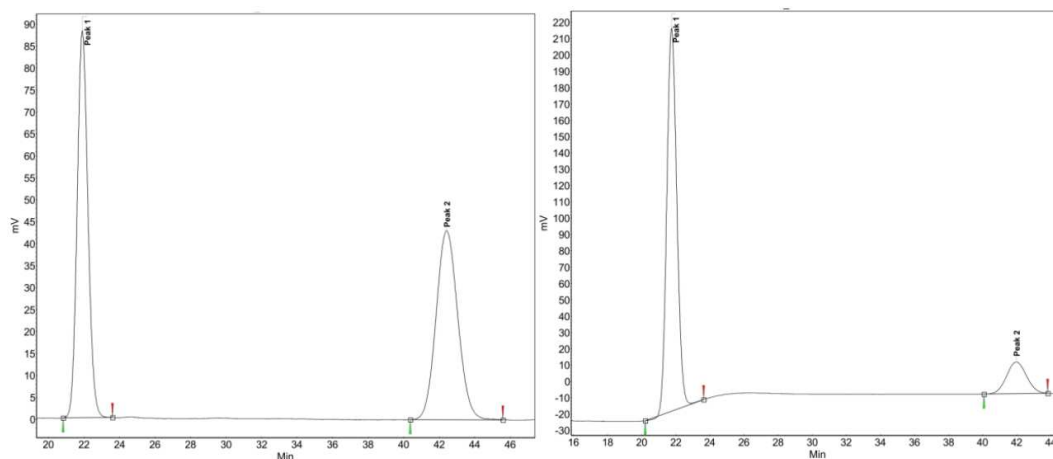
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	18.725	49.23	167.3	128.4	49.233
2	Peak 2	20.500	50.77	159.2	132.4	50.767
Total			100.00	326.5	260.8	100.000



Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	18.783	49.08	163.8	126.2	49.079
2	Peak 2	20.567	50.92	156.4	130.9	50.921
Total			100.00	320.3	257.1	100.000

3,4-Bis(2-phenylethyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (631)**631**

Method A (table 6, entry 1): Prepared according to GP 3 from 3,4-bis(2-phenylethyl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (**521**, 85.5 mg, 0.260 mmol), RuCl(*p*-cymene)[(*S,S*)-Ts-DPEN] (8.3 mg, 13 μ mol) and the mixture of formic acid and triethylamine (0.164 mL, 0.169 mg, 0.391 mmol) in acetonitrile (12 mL) at -15°C for 28 h. Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished 72.1 mg (85%) of the title compound ($R_f = 0.52$) as a colorless solid, mp 119°C . – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.89$ (m_c , 1 H), 2.10 (m_c , 1 H), 2.75 (m_c , 4 H), 3.01 (m_c , 2 H), 4.27 (ddd, $J = 9.1, 5.6, 3.3$ Hz, 1 H), 5.09 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H) 7.15–7.34 (m, 10 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 31.5, 32.0, 33.9, 34.0, 66.9, 126.8, 126.9, 128.5, 128.6, 128.89, 128.93, 139.6, 139.7, 187.1$. – IR (neat): $\tilde{\nu} = 3272, 3061, 3028, 2925, 2858, 1613, 1495, 1452, 1378, 1313, 1169, 1090, 1030, 891, 810, 747, 697, 634, 570, 523$. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}^+$: 351.1149; found 351.1143. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IC, *n*-hexane/2-propanol 7:3, flow rate: 1.0 mL/min), retention times: first enantiomer 21.8 min, second enantiomer 42.0 min, 72% *ee*.

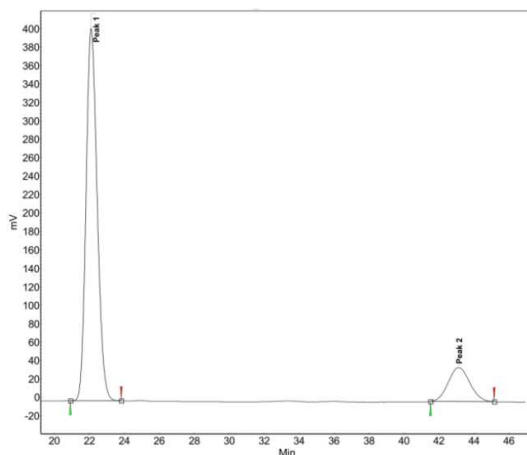


Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	21.908	50.47	88.1	62.0	50.475
2	Peak 2	42.408	49.53	43.1	60.8	49.525
Total			100.00	131.2	122.9	100.000

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
2	Peak 1	21.750	85.85	234.5	159.2	85.851
1	Peak 2	41.967	14.15	19.3	26.2	14.149
Total			100.00	253.9	185.4	100.000

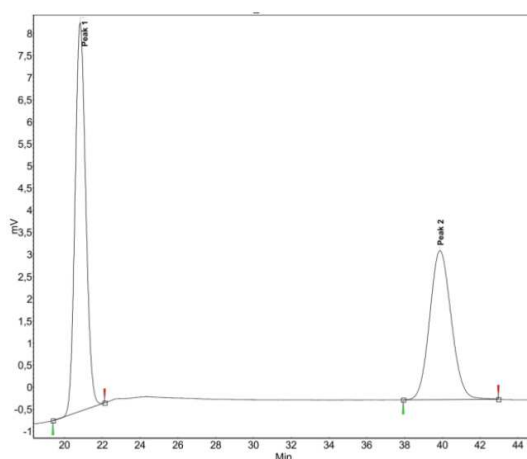
Modification (table 6, entry 2): Prepared according to method A from 3,4-bis(2-phenylethyl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (**521**, 20.0 mg, 60.8 μ mol), RuCl(*p*-cymene)[(*S,S*)-Ts-DPEN] (1.94 mg, 3.0 μ mol) and the mixture of formic acid and

triethylamine (40.1 μ L, 41.3 mg, 91.5 μ mol) in acetonitrile (3 mL) at -30 $^{\circ}$ C. Flash column chromatography furnished 17.6 mg (87%) of the title compound. – The R_f -value and NMR-spectroscopic data of the title compound were in accordance with those described above. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IC, *n*-hexane/2-propanol 7:3, flow rate: 1.0 mL/min), retention times: first enantiomer 22.1 min, second enantiomer 43.1 min, 70% *ee*.



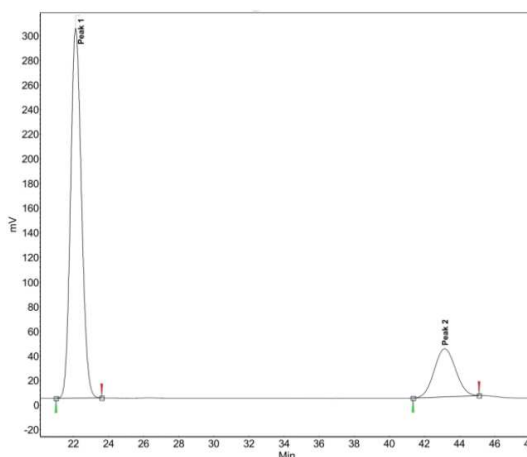
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	22.100	84.83	404.0	296.9	84.830
2	Peak 2	43.108	15.17	37.1	53.1	15.170
Total			100.00	441.1	350.0	100.000

Method B (table 6, entry 6): 3,4-Bis(2-phenylethyl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (**52l**, 28.5 mg, 86.7 μ mol) and Cp*RhCl[(*S,S*)-TsDPEN] (**78**, 2.8 mg, 4.4 μ mol) were dissolved in dichloromethane (5 mL) and cooled to -78 $^{\circ}$ C. A 5:2 mixture of formic acid and triethylamine (54.9 μ L, 56.6 mg, 0.131 mmol) was added and the solution was stirred for 53 h at this temperature. The reaction was quenched by the addition of water (15 mL), the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 * 10 mL) and the combined organic phases were washed with brine (30 mL) and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography, furnishing 25.6 mg (89%) of the title compound. – The collected analytical data was in agreement with those, presented above. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IC, *n*-hexane/2-propanol 7:3, flow rate: 1.0 mL/min), retention times: first enantiomer 20.8 min, second enantiomer 39.9 min, 12% *ee*.



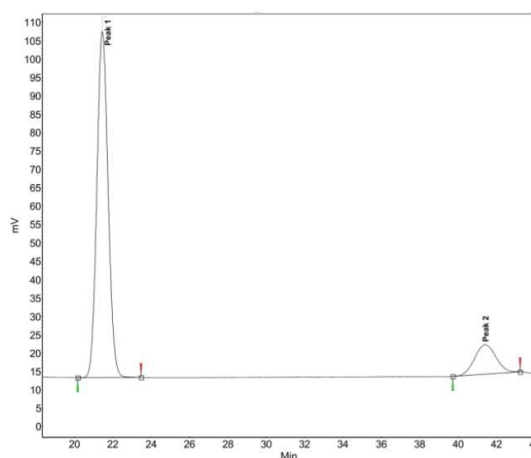
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	20.833	56.37	8.8	5.7	56.374
2	Peak 2	39.867	43.63	3.4	4.4	43.626
Total			100.00	12.1	10.2	100.000

Modification (table 6, entry 3): Prepared according to method B from 3,4-bis(2-phenylethyl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (**521**, 24.2 mg, 73.6 μ mol), Cp^{*}RhCl[(*S,S*)-TsDPEN] (**78**, 2.4 mg, 3.8 μ mol) and the mixture of formic acid and triethylamine (46.6 μ L, 48.0 mg, 0.112 mmol) in acetonitrile (4 mL) at -15°C . Flash column chromatography furnished 19.6 mg (80%) of the title compound. – The R_f -value and NMR-spectroscopic data of the title compound were in accordance with those described above. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IC, *n*-hexane/2-propanol 7:3, flow rate: 1.0 mL/min), retention times: first enantiomer 22.1 min, second enantiomer 43.1 min, 60% *ee*.



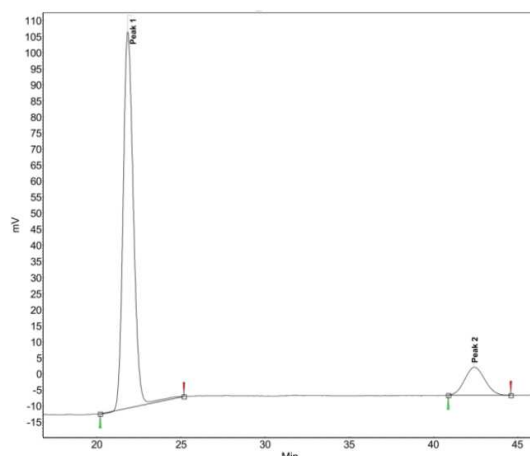
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	22.133	79.72	300.2	216.2	79.719
2	Peak 2	43.142	20.28	39.1	55.0	20.281
Total			100.00	339.4	271.2	100.000

Modification (table 6, entry 4): Prepared according to method B from 3,4-bis(2-phenylethyl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (**521**, 25.6 mg, 77.9 μmol), $\text{Cp}^*\text{RhCl}[(S,S)\text{-TsDPEN}]$ (**78**, 2.5 mg, 4.0 μmol) and the mixture of formic acid and triethylamine (49.3 μL , 50.8 mg, 0.118 mmol) in acetonitrile (4 mL) at $-40\text{ }^\circ\text{C}$. Flash column chromatography furnished 24.8 mg (96%) of the title compound. – The R_f -value and NMR-spectroscopic data of the title compound were in accordance with those described above. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IC, *n*-hexane/2-propanol 7:3, flow rate: 1.0 mL/min), retention times: first enantiomer 21.5 min, second enantiomer 41.4 min, 72% *ee*.



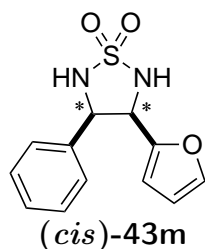
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	21.450	86.07	94.1	63.7	86.069
2	Peak 2	41.400	13.93	8.0	10.3	13.931
Total			100.00	102.2	74.0	100.000

Modification (table 6, entry 5): Prepared according to method B from 3,4-bis(2-phenylethyl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (**521**, 18.4 mg, 56.0 μmol), $\text{Cp}^*\text{RhCl}[(S,S)\text{-TsDPEN}]$ (**78**, 1.8 mg, 2.9 μmol) and the mixture of formic acid and triethylamine (35.4 μL , 36.5 mg, 84.4 μmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) at $-40\text{ }^\circ\text{C}$. Flash column chromatography furnished 2.1 mg (11%) of the title compound. – The R_f -value and NMR-spectroscopic data of the title compound were in accordance with those described above. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IC, *n*-hexane/2-propanol 7:3, flow rate: 1.0 mL/min), retention times: first enantiomer 21.8 min, second enantiomer 42.4 min, 75% *ee*.

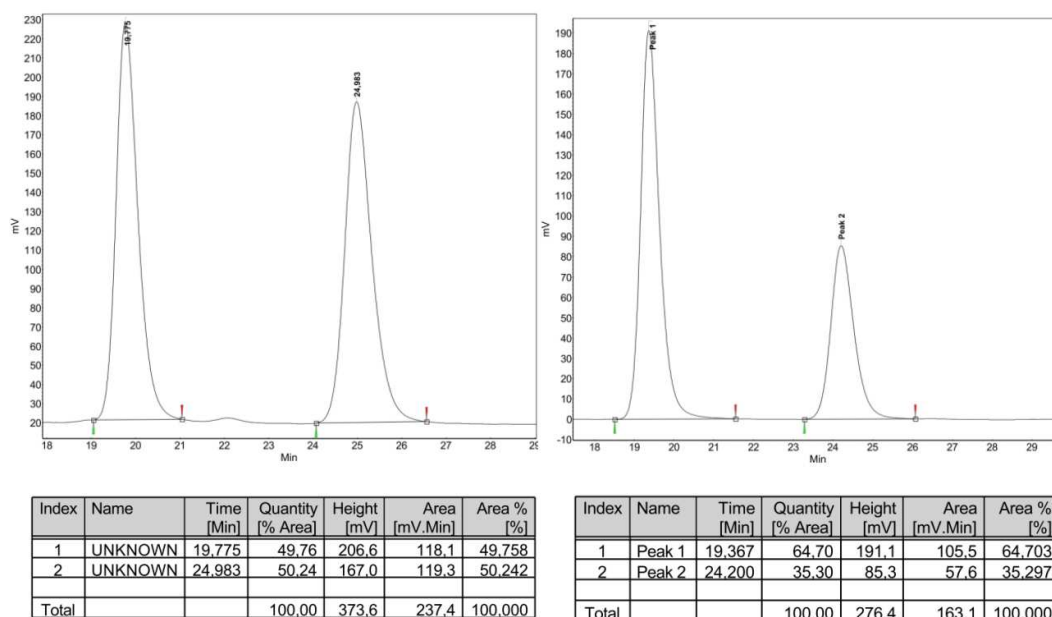


Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	21.842	87.27	117.2	82.6	87.271
2	Peak 2	42.417	12.73	8.7	12.0	12.729
Total			100.00	125.9	94.6	100.000

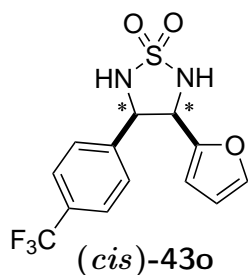
***cis*-3-(Furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (43m, table 9, entry 1)**



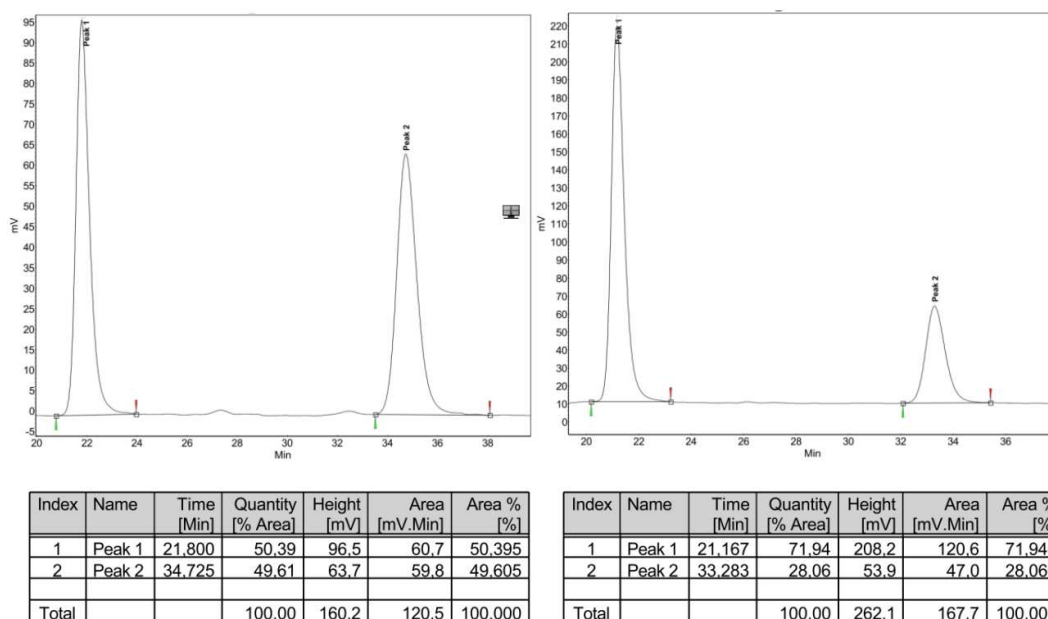
Prepared according to GP 3 from the mixture of **52m** and its water-adduct **80m** (31 mg, 0.13 mmol), RuCl(*p*-cymene)[(*S,S*)-Ts-DPEN] (4.1 mg, 6.5 μ mol) and the mixture of formic acid and triethylamine (0.19 mL, 0.20 g, 0.45 mmol) in acetonitrile (3 mL) at 0 °C for 16 h. Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished 20 mg (58%) of the title compound (R_f = 0.54) as a colorless solid, mp 134 °C. – ^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6): δ = 5.22–5.29 (m, 2 H), 6.21 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1 H), 6.29 (m_c , 1 H), 6.62 (m_c , 2 H), 7.18–7.29 (m, 6 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, acetone- d_6): δ = 60.3, 64.8, 109.8, 111.0, 127.9, 128.6, 128.7, 137.0, 143.1, 150.9. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3304, 3263, 2923, 1257, 1156, 1142, 1036, 1006, 823, 740, 698, 527, 464. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{SH}^+$: 265.0641; found 265.0640. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IA, *n*-hexane/2-propanol 9:1, flow rate: 1.0 mL/min), retention times: first enantiomer 19.4 min, second enantiomer 24.2 min, 29% *ee*.



***cis*-3-(Furan-2-yl)-4-(4-trifluoromethylphenyl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (43o, table 9, entry 3)**



Prepared according to GP 3 from 3-(furan-2-yl)-4-(4-trifluoromethylphenyl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (**52o**) and its water-adduct **80o** (35 mg, 0.11 mmol), RuCl(*p*-cymene)[(*S,S*)-Ts-DPEN] (3.1 mg, 4.9 μ mol) and the mixture of formic acid and triethylamine (55 μ L, 58 mg, 0.13 mmol) in acetonitrile (6 mL) at rt for 3.5 h. Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished 15 mg (42%) of the title compound (R_f = 0.50) as a colorless solid, mp 158-159 $^{\circ}$ C. – ^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6): δ = 5.33-5.43 (m, 2 H), 6.22 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1 H), 6.32 (m_c , 1 H), 6.74 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 6.83 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.24 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1 H), 7.50 (m_c , 2 H), 7.57 (m_c , 2 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, acetone- d_6): δ = 59.8, 64.3, 110.1, 111.1, 125.3 (q, J = 271.3 Hz), 125.6 (q, J = 3.8 Hz), 128.8, 130.2 (q, J = 32.2 Hz), 142.2, 143.3, 150.2. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3216, 2923, 1327, 1263, 1160, 1109, 1068, 1010, 739, 607, 594, 484. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{SH}^+$: 333.0515; found 333.0514. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IA, *n*-hexane/2-propanol 9:1, flow rate: 1.0 mL/min), retention times: first enantiomer 21.2 min, second enantiomer 33.3 min, 44% *ee*.



F.2.4. Reduction of Thiadiazolines

General Procedures for the Synthesis of *cis*-1,2,5-Thiadiazolidine-1,1-dioxides **43 (GP 4):**

Method A (Reduction with LiBH_4 , table 23): A solution of the respective 1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide **63** (1.00 mmol) in THF (35 mL) was cooled to 0 °C and treated with a solution of LiBH_4 (1.0 M in diethyl ether). The reaction mixture was gradually warmed to rt and stirred for 14 h. The pH value of the reaction mixture was adjusted to 3 by addition of HCl (1 M), water (25 mL) and EtOAc (25 mL) were added, the organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (25 mL). The combined organic phases were washed with brine (50 mL) and dried over Na_2SO_4 . The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography.

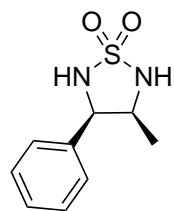
Method B: (Reduction with NaBH_4 , tables 13 and 15): A solution of the respective 1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide **63** (1.00 mmol) in EtOH (50 mL) at the given temperature was treated with NaBH_4 (4.00 mmol) and stirred for the given time. The pH value of the reaction mixture was adjusted to 3 by addition of HCl (1 M), water (50 mL) and EtOAc (75 mL) were added, the organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (50 mL). The combined organic phases were washed with brine (75 mL) and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography.

Method C: (Reduction with Pd/C, H₂, table 16): A solution of the respective 1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide **63** (1.00 mmol) was treated with Pd/C (10%, 10 mol%) under an H₂-atmosphere (1 atm) at 25 °C in the given solvent and for the given time. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography.

Method D: (Reduction with boran reagents, table 17): A solution of the respective 1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide **63** (1.00 mmol) in THF (70 mL) was treated with the borane reagent (1.10 mmol) at 25 °C for the given time. After the careful addition of methanol (7 mL), the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography.

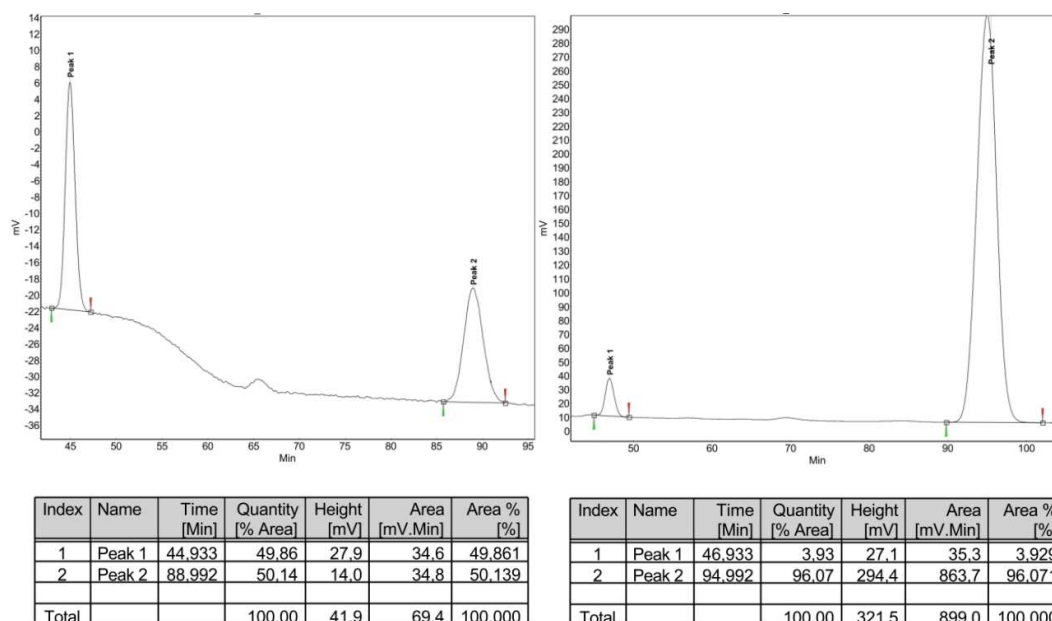
Method E: (Reduction by Noyori-Transferhydrogenation, table 20): To a solution of the respective 1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide **63** (1.00 mmol) and RuCl(*p*-cymene)[TsDPEN] (32 mg, 0.050 mmol) in acetonitrile (25 mL) was added a 5:2 mixture of formic acid and triethylamine (0.504 mL, 0.519 g, 1.20 mmol). The reaction mixture was stirred for the given time before it was quenched by the addition of water (25 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 * 25 mL) and the combined organic phases were washed with brine (50 mL) and dried over Na₂SO₄. The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography.

(3*R*,4*S*)-4-Methyl-3-phenyl-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (43a)^[80]

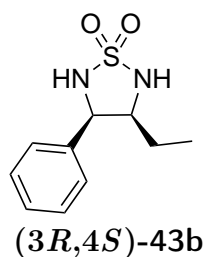


(3*R*,4*S*)-43a

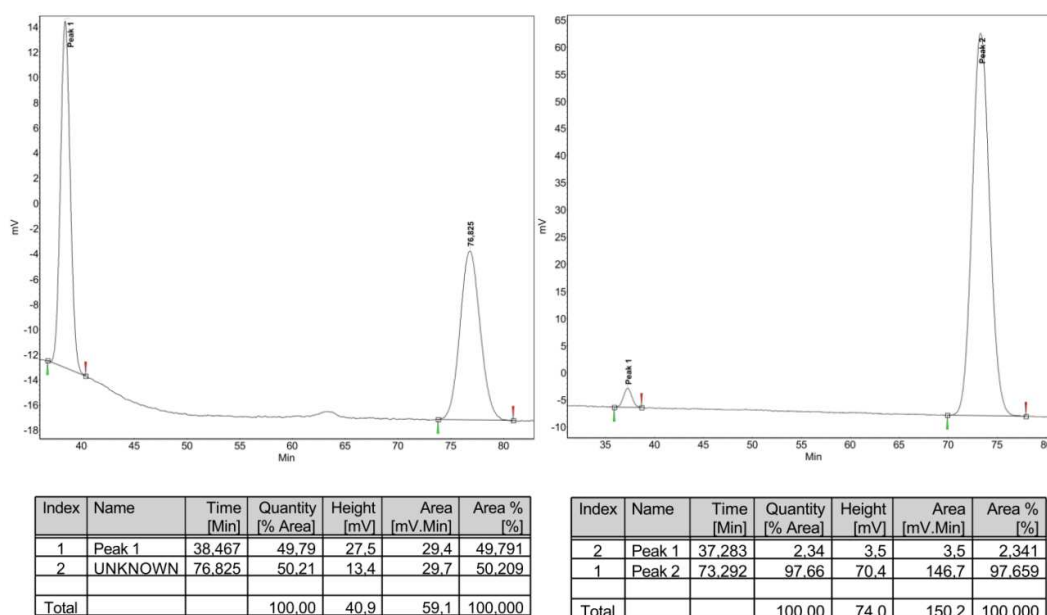
Prepared according to GP 4, method A from (*S*)-4-methyl-3-phenyl-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (**63a**, 141 mg, 0.671 mmol) and LiBH₄ (1.0 *m* in THF, 2.68 mL, 2.68 mmol) in THF (25 mL). Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 2:1) furnished 129 mg (91%) of the title compound (*R_f* = 0.35) as a colorless solid, mp 90-91 °C. – [α]_D²¹ = –37.8 (c 0.41, THF). – ¹H NMR (300 MHz, acetone-d₆): δ = 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 4.19 (m_c, 1 H), 4.99 (t, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 6.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 6.58 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 7.28-7.40 (m, 3 H), 7.49 (m_c, 2 H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, acetone-d₆): δ = 15.9, 57.0, 65.5, 128.4, 128.5, 128.9, 138.6. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3335, 3227, 3059, 2975, 2930, 2875, 1694, 1604, 1495, 1452, 1403, 1373, 1345, 1273, 1229, 1145, 1074, 1004, 964, 929, 895, 862, 802, 762, 738, 697, 607, 478, 450. – ESI (HR-MS) calcd. for C₉H₁₂N₂O₂SN⁺: 235.0512; found 235.0510. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IC, *n*-hexane/2-propanol 4:1, flow rate: 1.0 mL/min), retention times: (3*S*,4*R*)-enantiomer 46.9 min, (3*R*,4*S*)-enantiomer 95.0 min, 92% *ee*.



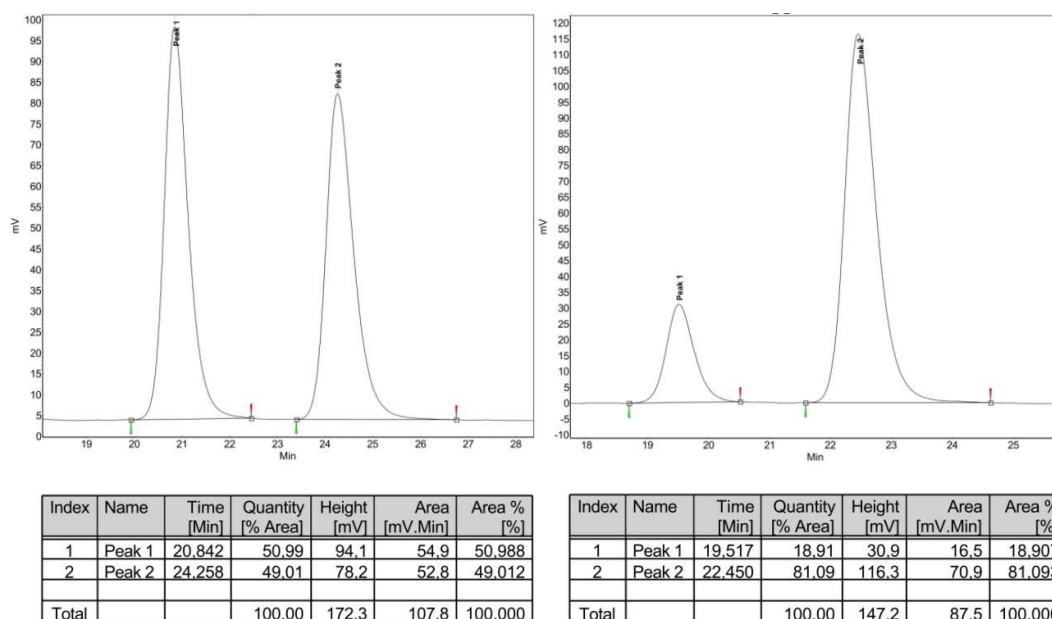
(3*R*,4*S*)-4-Ethyl-3-phenyl-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (43b)^[80]

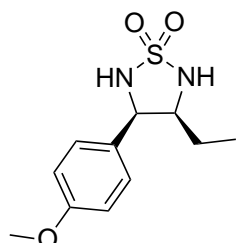


Prepared according to GP 4, method A from (*S*)-4-ethyl-3-phenyl-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (**63b**, 310 mg, 1.38 mmol) and LiBH₄ (1.0 *m* in THF, 5.53 mL, 5.53 mmol) in THF (50 mL). Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 2:1) furnished 292 mg (93%) of the title compound (*R*_f = 0.35) as a colorless solid, mp 92 °C. – [α]_D²¹ = –35.7 (c 0.65, THF). – ¹H NMR (300 MHz, acetone-d₆): δ = 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.05 (ddq, *J* = 15.0, 10.9, 7.5 Hz, 1 H), 1.27 (ddq, *J* = 14.3, 7.3, 4.2 Hz, 1 H), 3.95 (ddt, *J* = 10.1, 6.2, 4.3 Hz, 1 H), 4.98 (t, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 6.01 (m_c, 1 H), 6.59 (m_c, 1 H), 7.27–7.39 (m, 3 H), 7.49 (m_c, 2 H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, acetone-d₆): δ = 11.6, 24.2, 63.5, 65.5, 128.50, 128.53, 128.9, 139.0. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3245, 2961, 2938, 1457, 1410, 1353, 1309, 1284, 1250, 1158, 1116, 1085, 1054, 1013, 973, 943, 914, 886, 807, 782, 750, 704, 637, 608, 545, 488, 459, 404. – ESI (HR-MS) calcd. for C₁₀H₁₄N₂O₂SN⁺: 249.0668; found 249.0665. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IC, *n*-hexane/2-propanol 4:1, flow rate: 1.0 mL/min), retention times: (3*S*,4*R*)-enantiomer 37.3 min, (3*R*,4*S*)-enantiomer 73.3 min, 95% *ee*.

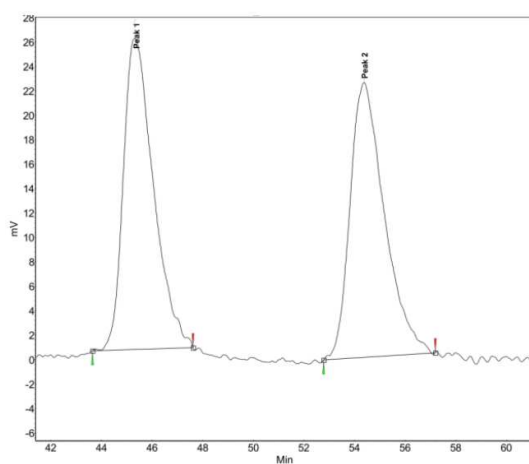


Method B: Prepared according to GP 4, method B from (*S*)-4-ethyl-3-phenyl-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (**63b**, 199 mg, 0.887 mmol) and NaBH₄ (134 mg, 3.55 mmol) in EtOH (50 mL) at 0 °C for 5.5 h. Flash column chromatography furnished 198 mg (99%) of the title compound. – The *R_f*-value and NMR-spectroscopic data were in accordance with those described above. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IA, *n*-hexane/2-propanol 9:1, flow rate: 1.0 mL/min), retention times: (*3S,4R*)-enantiomer 19.5 min, (*3R,4S*)-enantiomer 22.5 min, 62% *ee*.

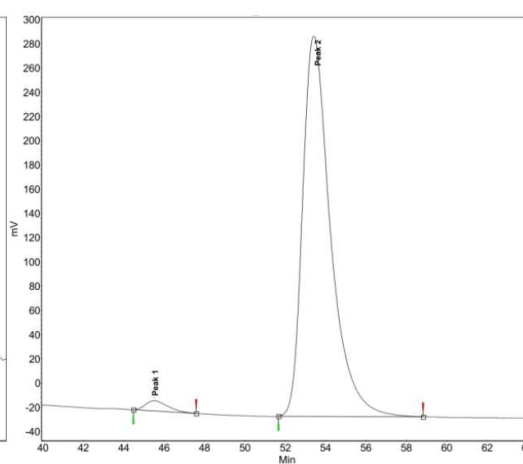


(3*R*,4*S*)-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (43c)^[80]

Prepared according to GP 4, method A from (*S*)-4-ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (**63c**, 445 mg, 1.75 mmol) and LiBH₄ (1.0 *m* in THF, 6.99 mL, 6.99 mmol) in THF (80 mL). Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 2:1) furnished 416 mg (93%) of the title compound (*R_f* = 0.32) as a colorless solid, mp 134-135 °C. – $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -24.7$ (c 0.63, THF). – ¹H NMR (300 MHz, acetone-d₆): δ = 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.10 (ddq, *J* = 13.8, 9.7, 6.9 Hz, 1 H), 1.26 (m_c, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.90 (m_c, 1 H), 4.92 (t, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 5.97 (m_c, 1 H), 6.52 (m_c, 1 H), 6.92 (m_c, 2 H), 7.41 (m_c, 2 H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, acetone-d₆): δ = 11.6, 24.2, 55.5, 63.7, 65.0, 114.3, 129.7, 130.9, 160.3. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3237, 3034, 2934, 2838, 1715, 1615, 1584, 1513, 1461, 1409, 1367, 1327, 1283, 1245, 1153, 1116, 1057, 1028, 973, 934, 883, 838, 807, 767, 729, 689, 629, 601, 534, 503, 418, 394. – ESI (HR-MS) calcd. for C₁₁H₁₆N₂O₃SNa⁺: 279.0774; found 279.0780. – The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis (Chiralpak IA, *n*-hexane/2-propanol 95:5, flow rate: 1.5 mL/min), retention times: (3*S*,4*R*)-enantiomer 45.5 min, (3*R*,4*S*)-enantiomer 53.4 min, 96% *ee*.

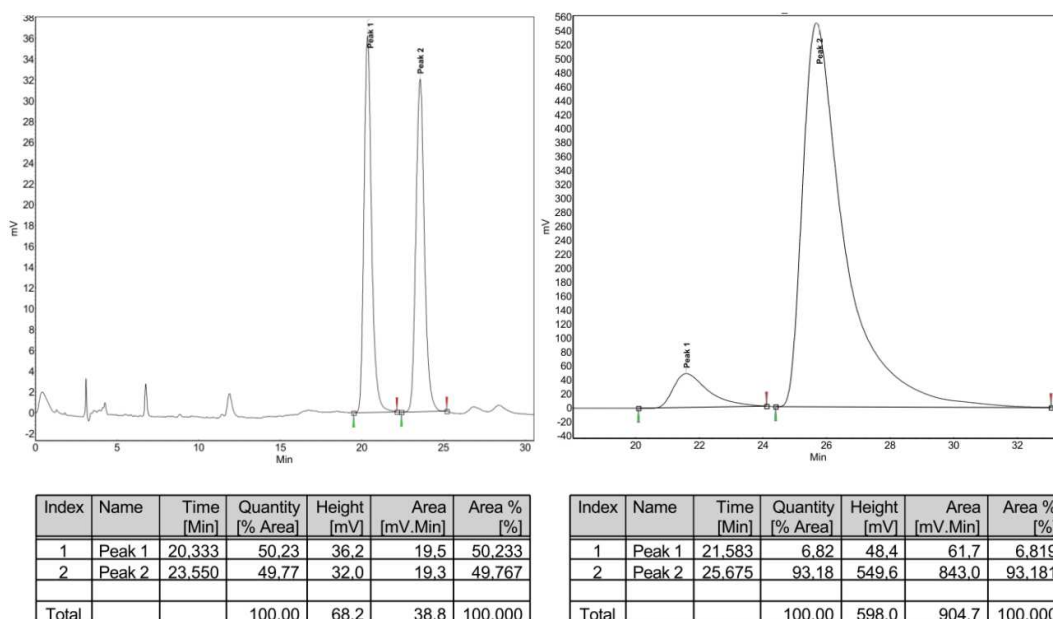


Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	45.308	49.82	25.5	35.1	49.822
2	Peak 2	54.383	50.18	22.5	35.3	50.178
Total			100.00	48.0	70.4	100.000

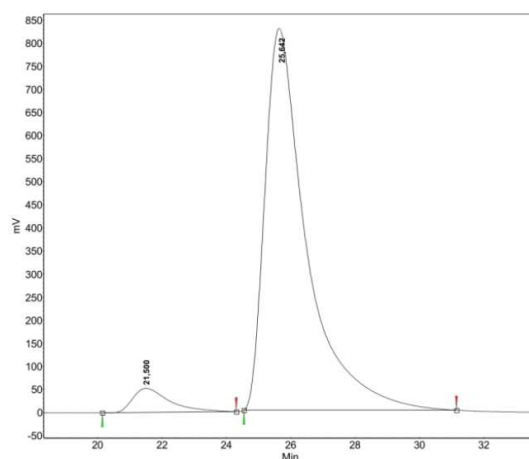


Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	45.517	2.12	8.5	10.9	2.124
2	Peak 2	53.417	97.88	313.5	502.0	97.876
Total			100.00	322.0	512.9	100.000

Prepared according to GP 4, method B from (*S*)-4-ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (**63c**, 240 mg, 0.951 mmol) and NaBH₄ (144 mg, 3.81 mmol) in EtOH (50 mL) at 0 °C for 6 h. Flash column chromatography furnished 235 mg (98%) of the title compound. – The *R_f*-value and NMR-spectroscopic data of the title compound were in accordance with those described above. – The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis (Chiralpak IA, *n*-hexane/2-propanol 9:1, flow rate: 1.3 mL/min), retention times: (3*S*,4*R*)-enantiomer 21.6 min, (3*R*,4*S*)-enantiomer 25.7 min, 86% *ee*.

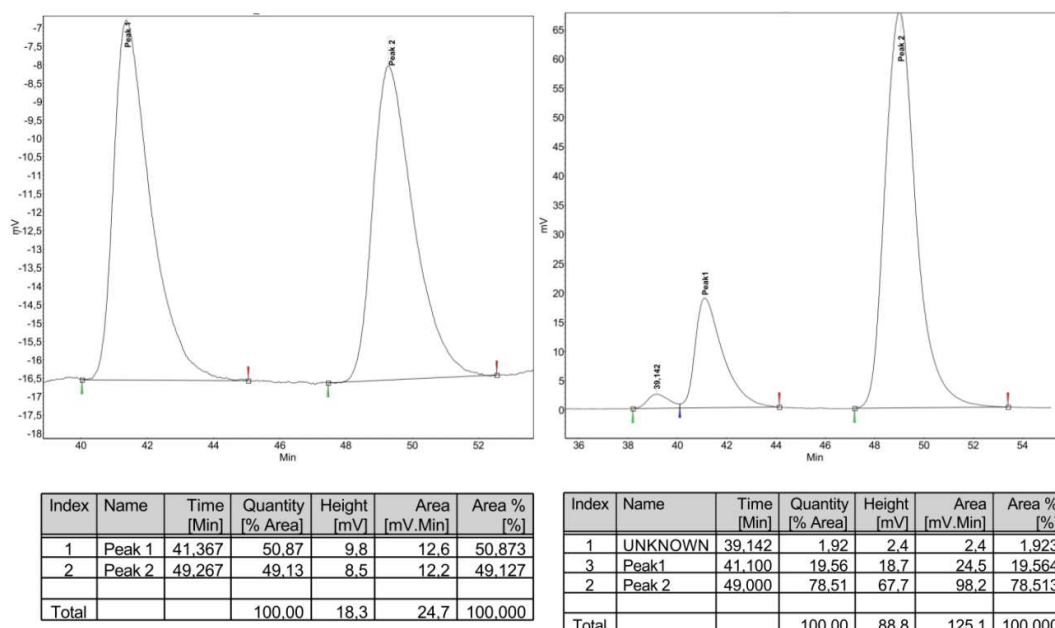


Modification: Reaction at –20 °C for 16 h with (*S*)-4-ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (**63c**, 10.6 mg, 41.7 μmol) and NaBH₄ (6.3 mg, 0.167 mmol) in EtOH (5 mL) furnished 10.2 mg (95%) of the title compound. – The *R_f*-value and NMR-spectroscopic data of the title compound were in accordance with those described above. – The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis (Chiralpak IA, *n*-hexane/2-propanol 9:1, flow rate: 1.3 mL/min), retention times: (3*S*,4*R*)-enantiomer 21.5 min, (3*R*,4*S*)-enantiomer 25.6 min, 90% *ee*.

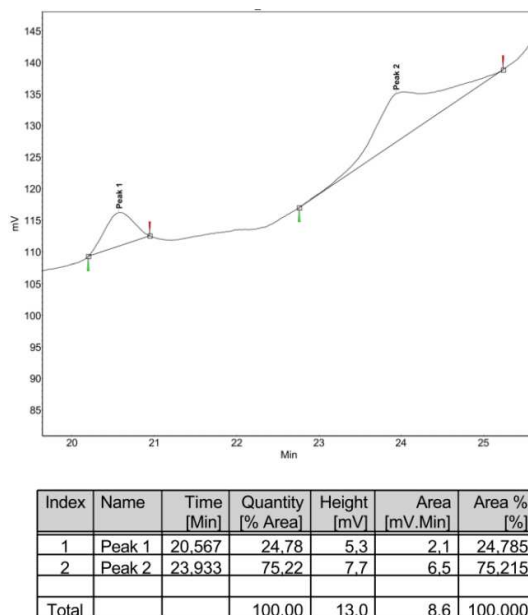


Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	21.500	5.21	51.9	67.9	5.211
2	UNKNOWN	25.642	94.79	826.5	1235.5	94.789
Total			100.00	878.4	1303.5	100.000

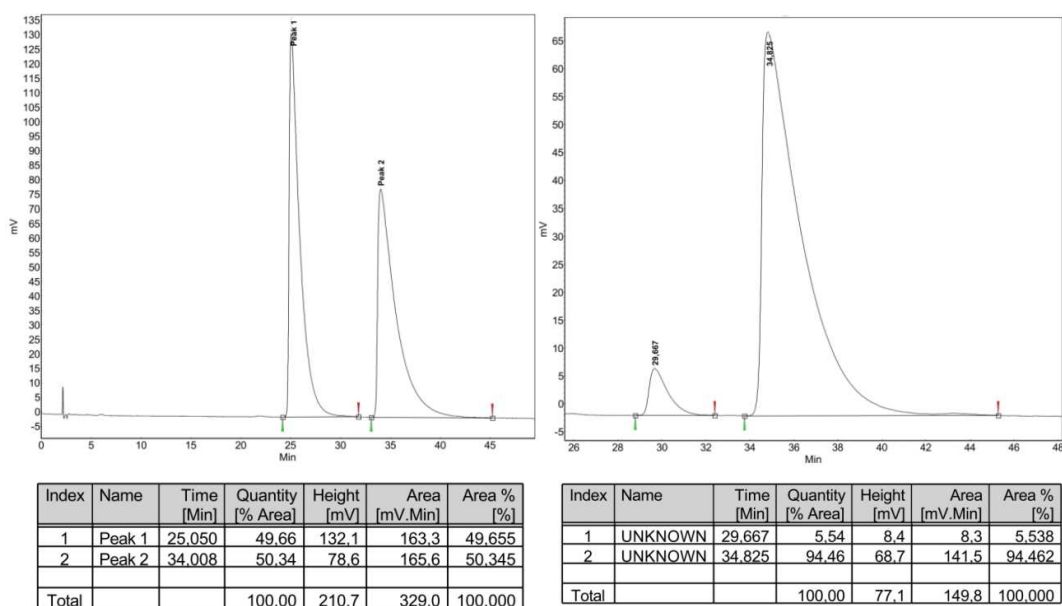
Modification: (*S*)-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (**63c**, 8.3 mg, 33 μ mol) and 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenol (14.4 mg, 65.2 μ mol) were dissolved in EtOH (3 mL). NaBH₄ (4.9 mg, 0.13 mmol) dissolved in EtOH (1 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 14 h at rt furnishing 7.9 mg (94%) of the title compound (96% *de*). – The *R_f*-value and NMR-spectroscopic data of the title compound were in accordance with those described above. – The NMR-data of the *trans*-isomer was in accordance with those described in the following section F.2.5. – The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis (Chiralpak IA, *n*-hexane/2-propanol 95:5, flow rate: 1.5 mL/min), retention times: (3*S*,4*R*)-enantiomer 41.1 min, (3*R*,4*S*)-enantiomer 49.0 min, 58% *ee*.



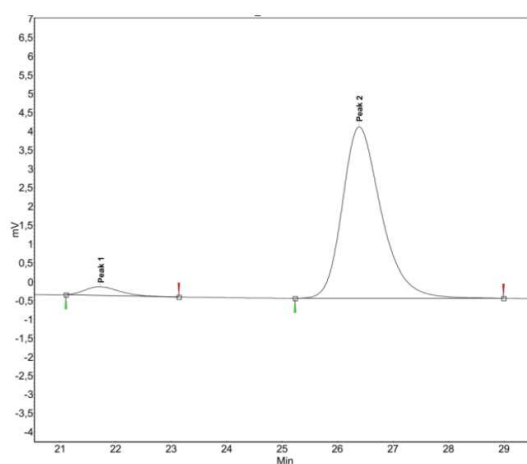
Prepared according to GP 4, method C from (*S*)-4-ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (**63c**, 7.4 mg, 29 μ mol) and Pd/C (0.3 mg, 3 μ mol) in EtOH (2 mL) for 2 h. Flash column chromatography furnished 7.3 mg (98%) of the title compound (90% *de*). – The *R_f*-value and NMR-spectroscopic data of the title compound were in accordance with those described above. – The NMR-data of the *trans*-isomer was in accordance with those described in the following section F.2.5. – The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis (Chiralpak IA, *n*-hexane/2-propanol 9:1, flow rate: 1.3 mL/min), retention times: (3*S*,4*R*)-enantiomer 20.6 min, (3*R*,4*S*)-enantiomer 23.9 min, 50% *ee*.



Modification: Prepared from (*S*)-4-ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (**63c**, 8.9 mg, 35 μ mol) and Pd/C (0.4 mg, 4 μ mol) in a mixture of EtOH (2.0 mL) and HOAc (0.2 mL) for 8 h. Flash column chromatography furnished 8.8 mg (98%) of the title compound (89% *de*). – The R_f -value and NMR-spectroscopic data of the title compound were in accordance with those described above. – The NMR-data of the *trans*-isomer was in accordance with those described in the following section F.2.5. – The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis (Chiralpak IA, *n*-hexane/2-propanol 9:1, flow rate: 1.3 mL/min), retention times: (3*S*,4*R*)-enantiomer 29.7 min, (3*R*,4*S*)-enantiomer 34.8 min, 89% *ee*.

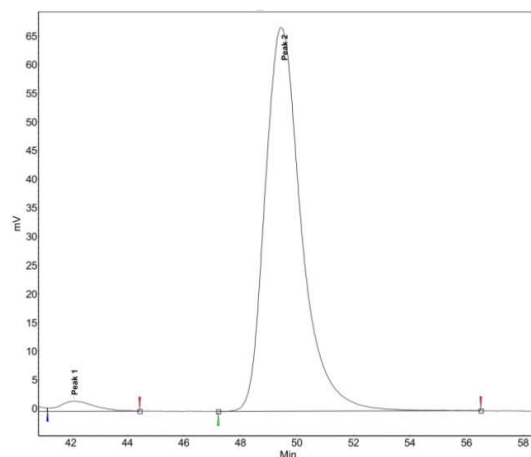


Modification: Prepared from (*S*)-4-ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (**63c**, 12.7 mg, 49.9 μ mol) and Pd/C (0.5 mg, 5 μ mol) in HOAc (3 mL) for 24 h. Flash column chromatography furnished 2.6 mg (20%) of the title compound. – The R_f -value and NMR-spectroscopic data of the title compound were in accordance with those described above. – The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis (Chiralpak IA, *n*-hexane/2-propanol 9:1, flow rate: 1.3 mL/min), retention times: (3*S*,4*R*)-enantiomer 21.7 min, (3*R*,4*S*)-enantiomer 26.4 min, 92% *ee*.



Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	21.725	4.22	0.2	0.2	4.218
2	Peak 2	26.383	95.78	4.6	3.7	95.782
Total			100.00	4.8	3.9	100.000

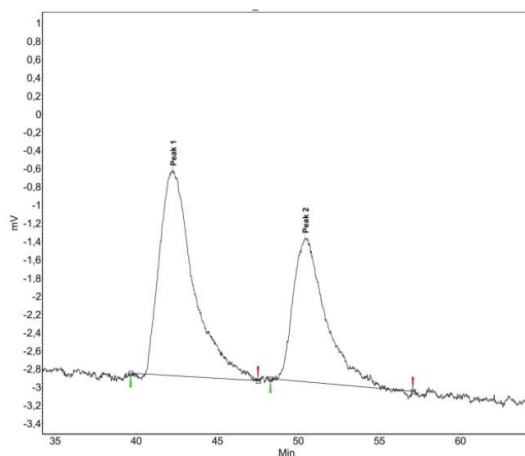
Prepared according to GP 4, method D from (*S*)-4-ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (**63c**, 7.2 mg, 28 μ mol) and borane-THF-complex (1.0 M in THF, 31.1 μ L, 31.1 μ mol) for 5 min. Flash column chromatography furnished 7.0 mg (96%) of the title compound (68% *de*). – The *R_f*-value and NMR-spectroscopic data of the title compound were in accordance with those described above. – The NMR-data of the *trans*-isomer was in accordance with those described in the following section F.2.5. – The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis (Chiralpak IA, *n*-hexane/2-propanol 95:5, flow rate: 1.5 mL/min), retention times: (3*S*,4*R*)-enantiomer 42.1 min, (3*R*,4*S*)-enantiomer 49.4 min, 94% *ee*.



Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	38.892	15.42	15.1	18.6	15.424
2	Peak 1	42.108	2.06	1.8	2.5	2.063
3	Peak 2	49.433	82.51	67.0	99.6	82.513
Total			100.00	83.8	120.7	100.000

cis-43c: Prepared according to GP 4, method D from 4-ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (**rac-63c**, 10.0 mg, 39.3 μmol) and borane-DMS-complex (2 M in THF, 21.6 μL , 43.2 μmol) for 4 h. Flash column chromatography furnished 9.5 mg (94%) of the title compound (57% *de*). – The R_f -value and NMR-spectroscopic data of the title compound were in accordance with those described above. – The NMR-data of the *trans*-isomer was in accordance with those described in the following section F.2.5.

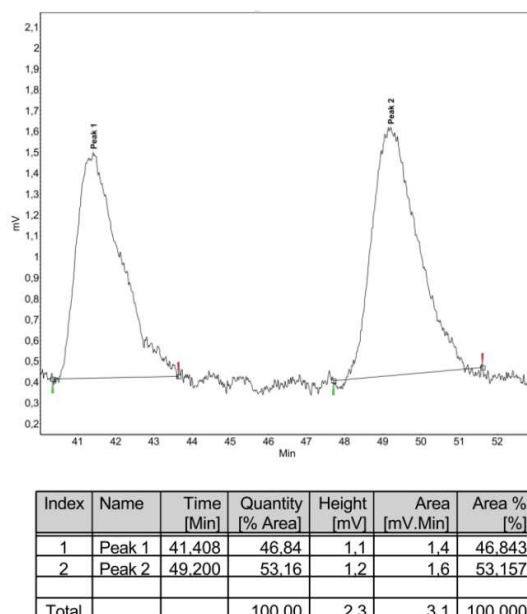
Prepared according to GP 4, method E from (*S*)-4-ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (19.9 mg, 78.2 μmol), $\text{RuCl}(p\text{-cymene})[(S,S)\text{-TsDPEN}]$ (2.5 mg, 3.9 μmol) and the mixture of formic acid and triethylamine (39.5 μL , 40.7 mg, 93.8 μmol) in acetonitrile (3 mL) for 3 h. Flash column chromatography furnished 18.2 mg (91%) of the title compound (48% *de*). – The R_f -value and NMR-spectroscopic data of the title compound were in accordance with those described above. – The NMR-data of the *trans*-isomer was in accordance with those described in the following section F.2.5. – The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis (Chiralpak IA, *n*-hexane/2-propanol 95:5, flow rate: 1.5 mL/min), retention times: (3*S*,4*R*)-enantiomer 42.2 min, (3*R*,4*S*)-enantiomer 50.4 min, 20% *ee*.



Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	42.242	59.92	2.3	5.4	59.924
2	Peak 2	50.417	40.08	1.6	3.6	40.076
Total			100.00	3.8	9.1	100.000

Modification: Prepared from (*S*)-4-ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (**63c**, 17.1 mg, 67.2 μmol), $\text{RuCl}(p\text{-cymene})[(S,S)\text{-TsDPEN}]$ (4.3 mg, 6.7 μmol) and the mixture of formic acid and triethylamine (56.4 μL , 58.1 mg,

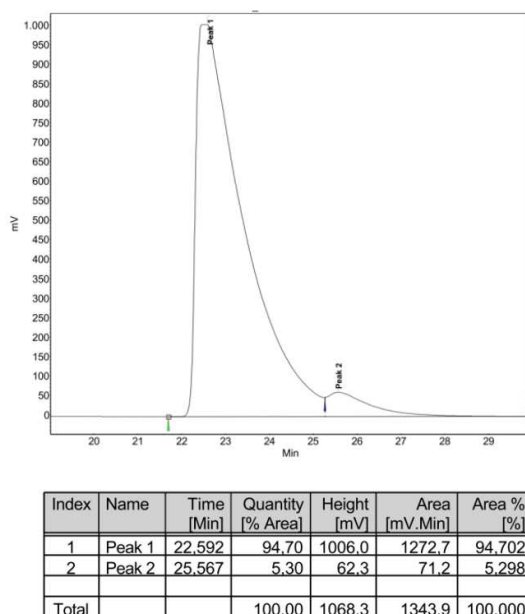
0.134 mmol) in acetonitrile (3 mL) for 28 h. Flash column chromatography furnished 15.7 mg (91%) of the title compound (31% *de*). – The R_f -value and NMR-spectroscopic data of the title compound were in accordance with those described above. – The NMR-data of the *trans*-isomer was in accordance with those described in the following section F.2.5. – The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis (Chiralpak IA, *n*-hexane/2-propanol 95:5, flow rate: 1.5 mL/min), retention times: (3*S*,4*R*)-enantiomer 41.4 min, (3*R*,4*S*)-enantiomer 49.2 min, 6% *ee*.



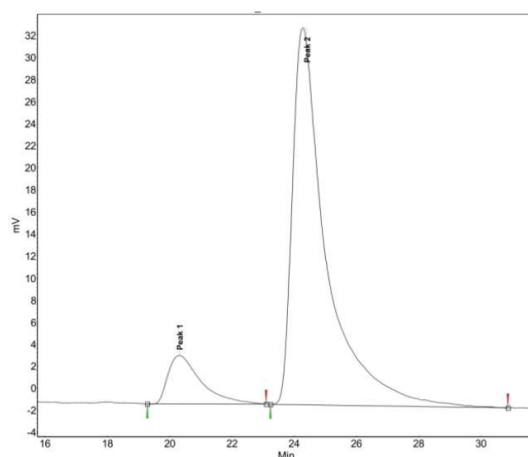
Reduction with NaBH_3CN (scheme 35): 4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (**52c**, 14.9 mg, 59.1 μmol) was dissolved in benzene (5 mL). NaBH_3CN (29.7 mg, 0.473 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at rt for 6 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography furnished 12.9 mg (85%) of the racemic title compound (71% *de*). – The R_f -value and NMR-spectroscopic data of the title compound were in accordance with those described above. – The NMR-data of the *trans*-isomer was in accordance with those described in the following section F.2.5.

Reduction with $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ (table 22): (*S*)-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (**63c**, 10.9 mg, 42.9 μmol) was dissolved in THF (5 mL). The solution was cooled to $-20\text{ }^\circ\text{C}$ before it was treated with $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ (8.2 mg, 86 μmol). After the addition of *N,N*-dimethylaniline (5.7 mg, 47 μmol), the reaction mixture was stirred for 24 h at this temperature. The pH value of the reaction mixture was adjusted to 3 by the addition of HCl (1 M), water (10 mL) and EtOAc

(10 mL) were added, the organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (10 mL). The combined organic phases were washed with brine (15 mL) and dried over Na₂SO₄. The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography furnishing 8.9 mg (81%) of the title compound. – The *R_f*-value and NMR-spectroscopic data of the title compound were in accordance with those described above. – The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis (Chiralpak IB, *n*-hexane/2-propanol 9:1, flow rate: 1.5 mL/min), retention times: (3*R*,4*S*)-enantiomer 22.6 min, (3*S*,4*R*)-enantiomer 25.6 min, 89% *ee*.

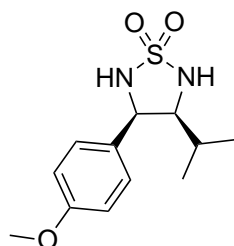


Modification: Prepared from (*S*)-4-ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (**63c**, 10.0 mg, 39.3 μmol) and Zn(BH₄)₂ 14.9 mg, 0.157 mmol) at rt in CH₂Cl₂ (5 mL) for 2 h. Flash column chromatography furnished 8.6 mg (85%) of the title compound (75% *de*). – The *R_f*-value and NMR-spectroscopic data of the title compound were in accordance with those described above. – The NMR-data of the *trans*-isomer was in accordance with those described in the following section F.2.5. – The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis (Chiralpak IA, *n*-hexane/2-propanol 9:1, flow rate: 1.3 mL/min), retention times: (3*S*,4*R*)-enantiomer 20.3 min, (3*R*,4*S*)-enantiomer 24.3 min, 78% *ee*.

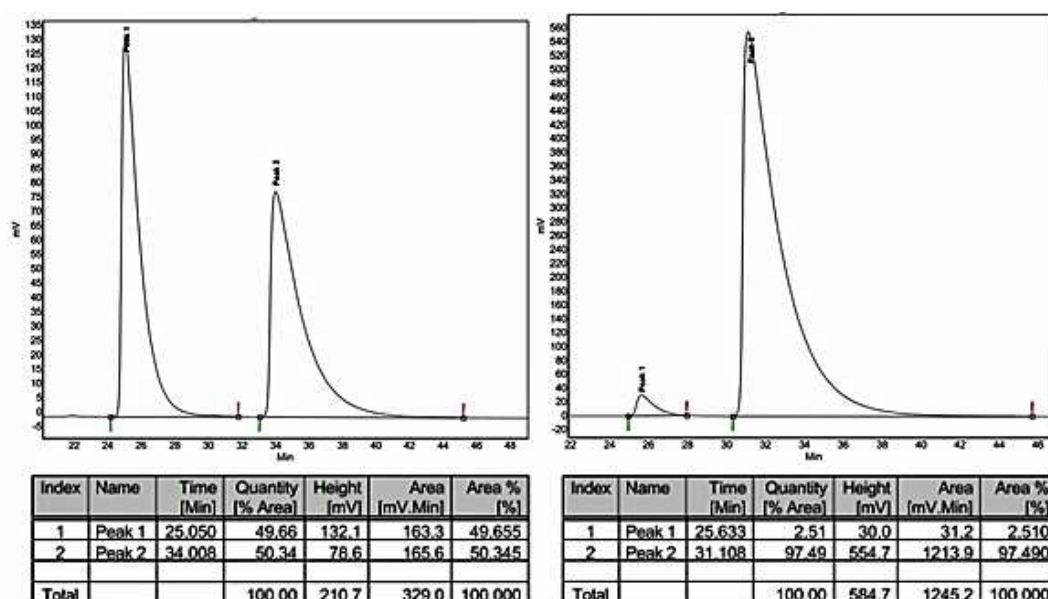


Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	20.308	11.15	4.4	5.4	11.146
2	Peak 2	24.275	88.85	34.2	42.8	88.854
Total			100.00	38.6	48.1	100.000

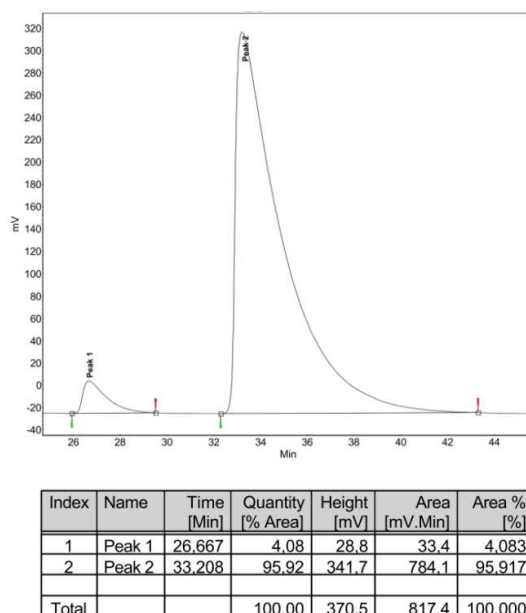
(3*R*,4*S*)-4-Isopropyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (43d)^[80]



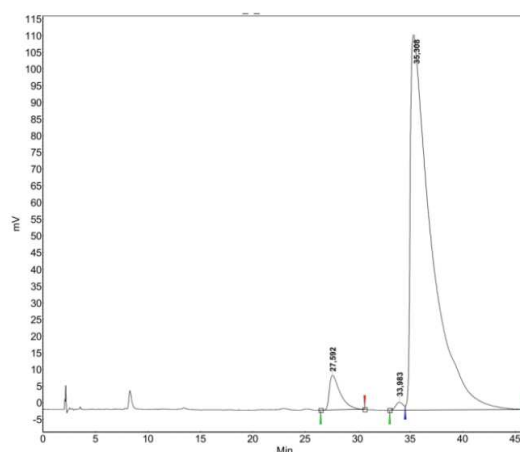
(3*R*,4*S*)-43d Prepared according to GP 4, method A from (*S*)-4-isopropyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (**63d**, 128 mg, 0.477 mmol) and LiBH₄ (1.0 *m* in THF, 1.90 mL, 1.90 mmol) in THF (20 mL). Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished 122 mg (95%) of the title compound (*R_f* = 0.37) as a colorless solid, mp 147 °C. – $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +20.1$ (c 0.77, THF). – ¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆): δ = 0.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.35 (dhept, *J* = 9.8, 6.5 Hz, 1 H), 3.65 (dt, *J* = 9.6, 5.7 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.87 (t, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 6.08 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 6.50 (m_c, 1 H), 6.91 (m_c, 2 H), 7.49 (m_c, 2 H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, acetone-*d*₆): δ = 19.5, 20.9, 28.7, 55.5, 64.6, 68.2, 114.3, 130.5, 131.3, 160.3. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3255, 3041, 2934, 2840, 1614, 1582, 1514, 1460, 1402, 1375, 1344, 1312, 1286, 1250, 1180, 1151, 1030, 1003, 937, 882, 834, 803, 777, 731, 706, 683, 594, 533, 505, 413. – ESI (HR-MS) calcd. for C₁₂H₁₈N₂O₃SN⁺: 293.0930; found 293.0927. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IB, *n*-hexane/2-propanol 9:1, flow rate: 1.5 mL/min), retention times: (3*S*,4*R*)-enantiomer 25.6 min, (3*R*,4*S*)-enantiomer 31.1 min, 95% *ee*.



Prepared according to GP 4, method B from (*S*)-4-isopropyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (**63d**, 10.6 mg, 39.5 μ mol) and NaBH_4 (6.0 mg, 0.16 mmol) in EtOH (5 mL) at -30°C for 30 h. Flash column chromatography furnished 10.2 mg (96%) of the title compound (94% *de*). – The R_f -value and NMR-spectroscopic data of the title compound were in accordance with those described above. – The NMR-data of the *trans*-isomer was in accordance with those described in the following section F.2.5. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IB, *n*-hexane/2-propanol 9:1, flow rate: 1.5 mL/min), retention times: (3*S*,4*R*)-enantiomer 26.7 min, (3*R*,4*S*)-enantiomer 33.2 min, 92% *ee*.

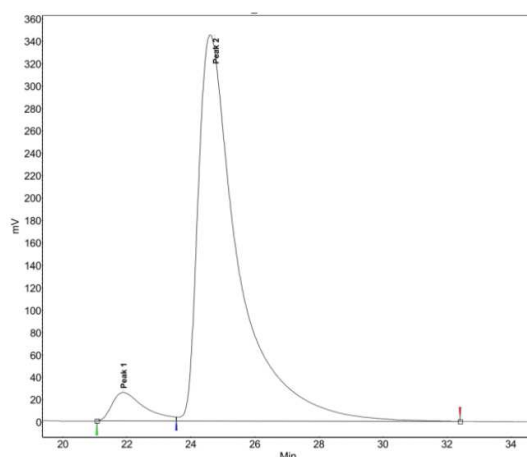


Modification: Reaction at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 40 min with (*S*)-4-isopropyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (**63d**, 48.0 mg, 0.179 mmol) and NaBH_4 (13.5 mg, 0.358 mmol) in EtOH (5 mL) furnished 19.0 g (39%) of the title compound. – The R_f -value and NMR-spectroscopic data of the title compound were in accordance with those described above. – The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis (Chiralpak IB, *n*-hexane/2-propanol 9:1, flow rate: 1.5 mL/min), retention times: (3*S*,4*R*)-enantiomer 27.6 min, (3*R*,4*S*)-enantiomer 35.3 min, 91% *ee*.



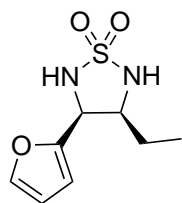
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	27.592	4.57	10.4	12.5	4.568
2	UNKNOWN	33.983	0.69	2.3	1.9	0.685
3	UNKNOWN	35.308	94.75	112.4	258.6	94.747
Total			100.00	125.1	272.9	100.000

– The enantiomeric excess of the re-isolated edukt **63d** was determined by chiral HPLC analysis (Chiralpak IA, *n*-hexane/2-propanol 9:1, flow rate: 1.5 mL/min), retention times: (*R*)-enantiomer 21.9 min, (*S*)-enantiomer 24.6 min, 88% *ee*.



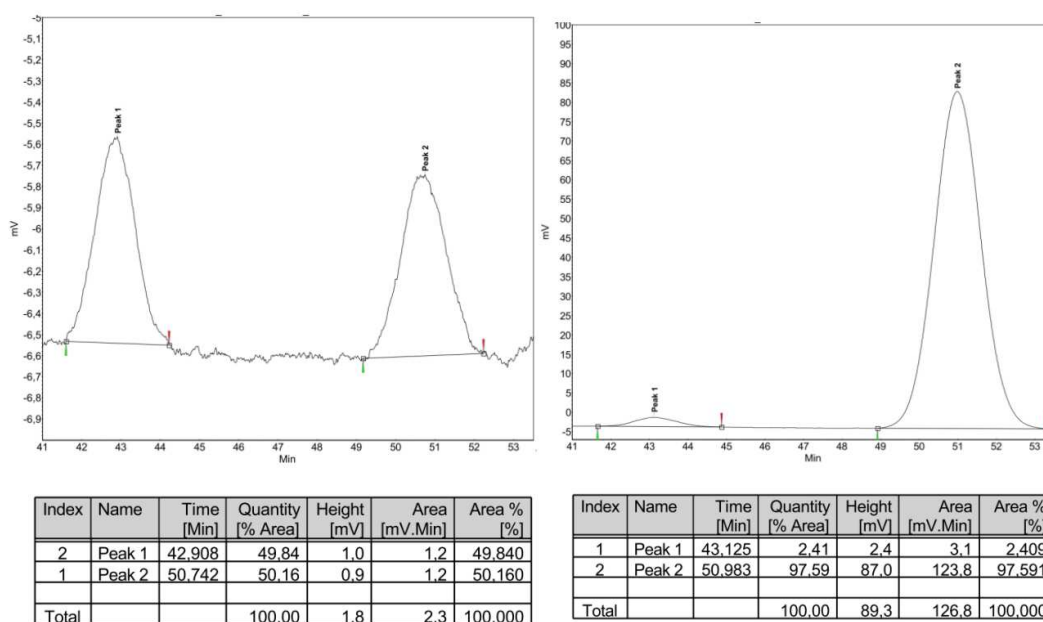
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	21.883	5.59	25.4	29.7	5.594
2	Peak 2	24.600	94.41	344.9	500.5	94.406
Total			100.00	370.4	530.1	100.000

(3*R*,4*S*)-4-Ethyl-3-(furan-2-yl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (43g)^[80]

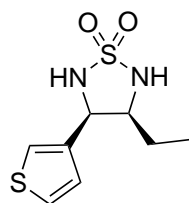


(3*R*,4*S*)-43g

Prepared according to GP 4, method A from (*S*)-4-ethyl-3-(furan-2-yl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (**63g**, 10.7 mg, 49.9 μ mol) and LiBH_4 (1.0 *m* in THF, 50 μ L, 50 μ mol) in THF (2 mL). Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 2:1) furnished 10.5 mg (97%) of the title compound (R_f = 0.48) as a colorless solid, mp: 98 $^\circ\text{C}$. – $[\alpha]_D^{21}$ = –2.9 (c 0.69, THF). – ^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6): δ = 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.36 (m_c , 2 H), 3.87 (ddt, J = 10.8, 9.0, 5.5 Hz, 1 H), 4.96 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 5.89 (m_c , 1 H), 6.42 (dd, J = 3.3, 1.9 Hz, 1 H), 6.51 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.55 (m_c , 1 H), 7.52 (dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 1 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, acetone- d_6): δ = 11.4, 23.6, 60.0, 64.1, 109.7, 111.2, 143.4, 152.9. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3249, 2972, 2937, 2882, 1505, 1461, 1402, 1337, 1286, 1254, 1162, 1068, 1010, 965, 911, 876, 818, 796, 735, 678, 595, 505, 466. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}^+$: 239.0461; found 239.0459. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IC, *n*-hexane/2-propanol 4:1, flow rate: 1.0 mL/min), retention times: (3*S*,4*R*)-enantiomer 43.1 min, (3*R*,4*S*)-enantiomer 51.0 min, 95% *ee*.

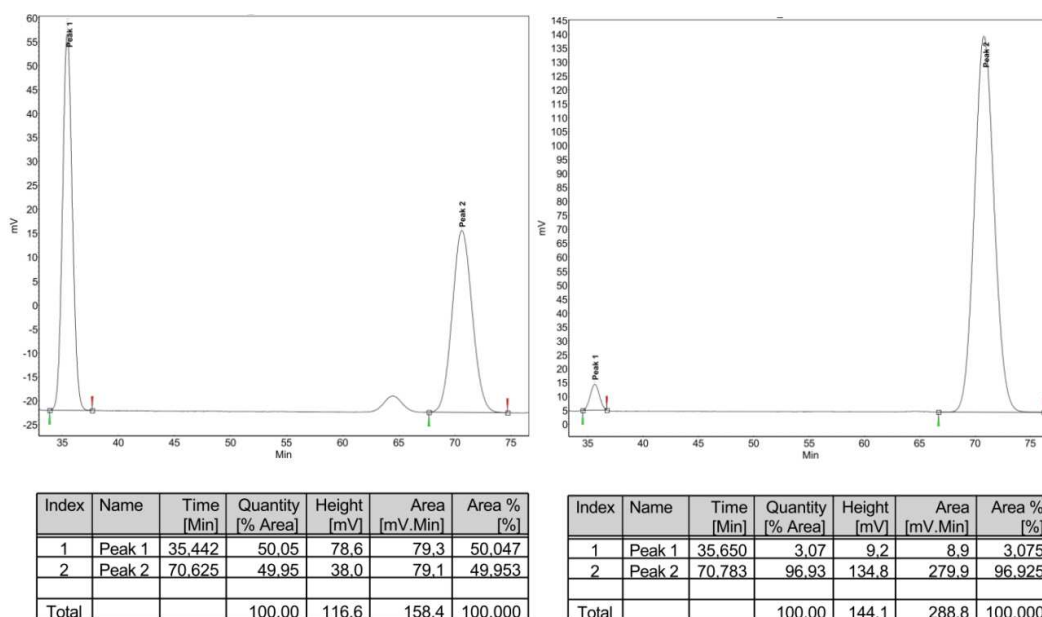


(3*R*,4*S*)-4-Ethyl-3-(thiophen-3-yl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide
(43i)^[80]

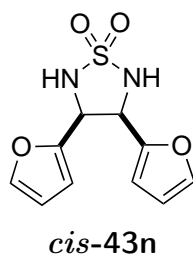


(3*R*,4*S*)-43i

Prepared according to GP 4, method A from (*S*)-4-ethyl-3-(thiophen-3-yl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (**63i**, 38.3 mg, 0.166 mmol) and LiBH₄ (1.0 *m* in THF, 0.664 mL, 0.664 mmol) in THF (3 mL). Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished 37.0 mg (96%) of the title compound (*R_f* = 0.38) as a colorless solid, mp 63 °C. – [α]_D²¹ = –5.3 (*c* 0.81, THF). – ¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆): δ = 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 1.28 (m_c, 2 H), 3.88 (m_c, 1 H), 5.06 (t, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 5.99 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 6.54 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 7.24 (dd, *J* = 4.9, 1.4 Hz, 1 H), 7.47 (m_c, 2 H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, acetone-*d*₆): δ = 11.5, 23.9, 62.0, 64.1, 123.8, 126.6, 128.3, 140.1. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3251, 3106, 2970, 2934, 2880, 1459, 1402, 1282, 1157, 1087, 1055, 1028, 971, 915, 854, 795, 750, 689, 614, 563, 506, 460. – ESI (HR-MS) calcd. for C₈H₁₂N₂O₂S₂Na⁺: 255.0243; found 255.0234. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IC, *n*-hexane/2-propanol 3:1, flow rate: 0.9 mL/min), retention times: (3*S*,4*R*)-enantiomer 35.7 min, (3*R*,4*S*)-enantiomer 70.8 min, 94% *ee*.



cis-3,4-Di(furan-2-yl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (**43n**)



3,4-Di(furan-2-yl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (**52n**, 15 mg, 60 μ mol) was dissolved in EtOH (7 mL) and the solution was cooled to 0 °C. NaBH₄ (27 mg, 0.71 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 16 h at this temperature. The pH value of the reaction mixture was adjusted to 3 by addition of HCl (1 M), water (10 mL) and EtOAc (15 mL) were added, the organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (10 mL). The combined organic phases were washed with brine (20 mL) and dried over Na₂SO₄. Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished 13 mg (85%) of the title compound (*R*_f = 0.40) as a colorless solid, mp 124-125 °C. – ¹H NMR (300 MHz, acetone-d₆): δ = 5.21 (d, *J* = 5.0 Hz, 2 H), 6.31 (m, 4 H), 6.61 (bs, 2 H), 7.37 (dd, *J* = 1.5, 1.0 Hz, 2 H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, acetone-d₆): δ = 60.0, 109.5, 111.2, 143.4, 150.5. – ESI (HR-MS) calcd. for C₁₀H₁₀N₂O₄SH⁺: 255.0434; found 255.0434.

F.2.5. Isomerization of *cis*-Thiadiazolidines

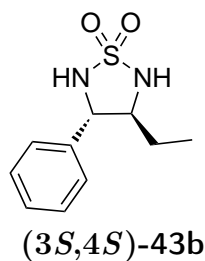
General Procedure for the Isomerization of *cis*-1,2,5-Thiadiazolidine-1,1-dioxides **43** (GP 5):

Method A: The respective *cis*-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide *cis*-**43** (1.00 mmol) was dissolved in trifluoroacetic acid (10 mL) and stirred at rt for the given time in an open flask. The acid was removed under reduced pressure and the crude product

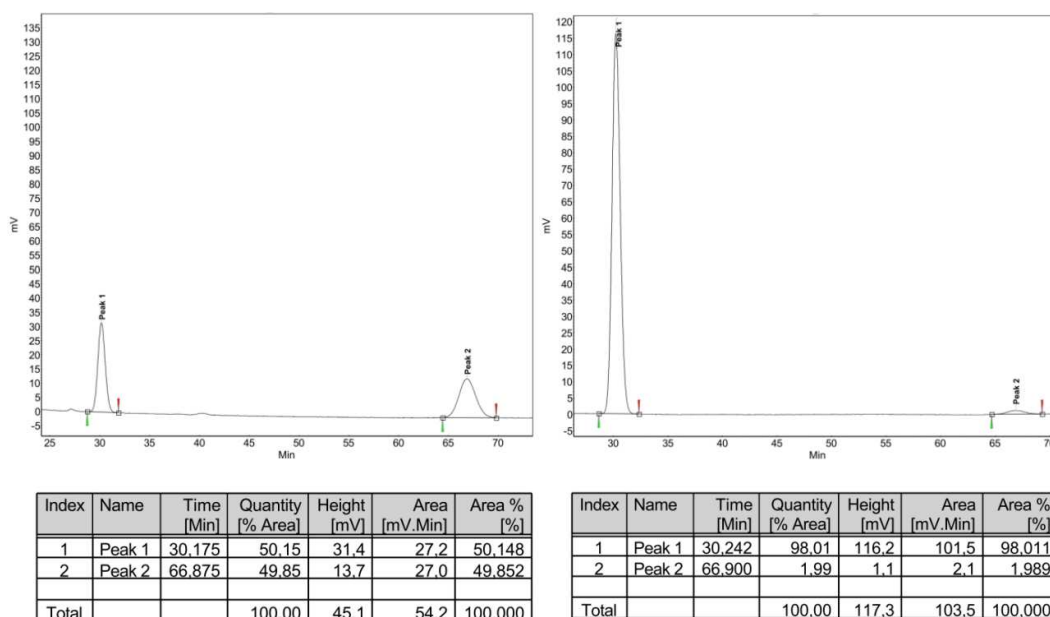
was purified by flash column chromatography.

Method B: The respective *cis*-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide ***cis*-43** (1.00 mmol) was dissolved in sulfuric acid (10 mL) and stirred at rt for the given time in an open flask. The reaction mixture was poured into water (75 mL) and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 * 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (60 mL), dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography.

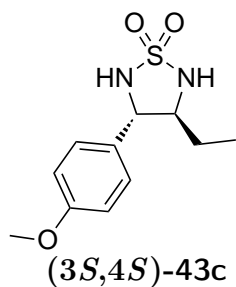
(3*S*,4*S*)-4-Ethyl-3-phenyl-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (***trans*-43b**, table 24, entry 1)^[80]



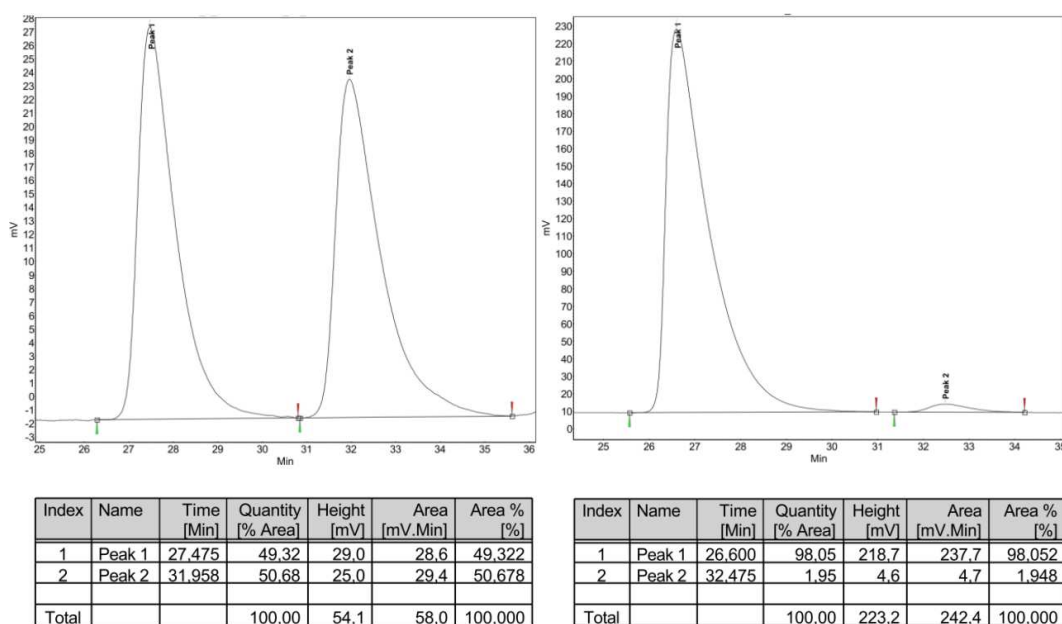
Prepared according to GP 5, method B from (3*R*,4*S*)-4-ethyl-3-phenyl-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (**(3*R*,4*S*)-43b**, 26 mg, 0.11 mmol) with sulfuric acid (1.0 mL) for 3.5 h. Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished 25 mg (96%) of the title compound (*R_f* = 0.42) as a colorless solid, mp 88 °C. – $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +7.2$ (c 0.43, THF). – ¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆): δ = 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 1.72 (m_c, 2 H), 3.51 (ddt, *J* = 8.4, 7.4, 5.9 Hz, 1 H), 4.51 (dd, *J* = 7.5, 5.9 Hz, 1 H), 6.17 (m_c, 1 H), 6.49 (m_c, 1 H), 7.30-7.42 (m, 3 H), 7.52 (m_c, 2 H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, acetone-*d*₆): δ = 11.4, 26.5, 66.9, 67.1, 128.1, 128.9, 129.4, 140.8. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3267, 3226, 3031, 2967, 2921, 2867, 1603, 1540, 1496, 1455, 1402, 1356, 1312, 1261, 1232, 1150, 1120, 1081, 1045, 1023, 958, 911, 868, 795, 740, 697, 629, 554, 517, 492, 462, 404. – ESI (HR-MS) calcd. for C₁₀H₁₃N₂O₂S⁺: 225.0703; found 225.0703. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IC, *n*-hexane/2-propanol 4:1, flow rate: 1.0 mL/min), retention times: (3*S*,4*S*)-enantiomer 30.2 min, (3*R*,4*R*)-enantiomer 66.9 min, 96% *ee*.



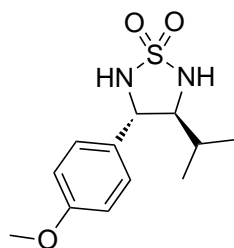
(3*S*,4*S*)-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide
(*trans*-43c, table 24, entry 2)^[80]



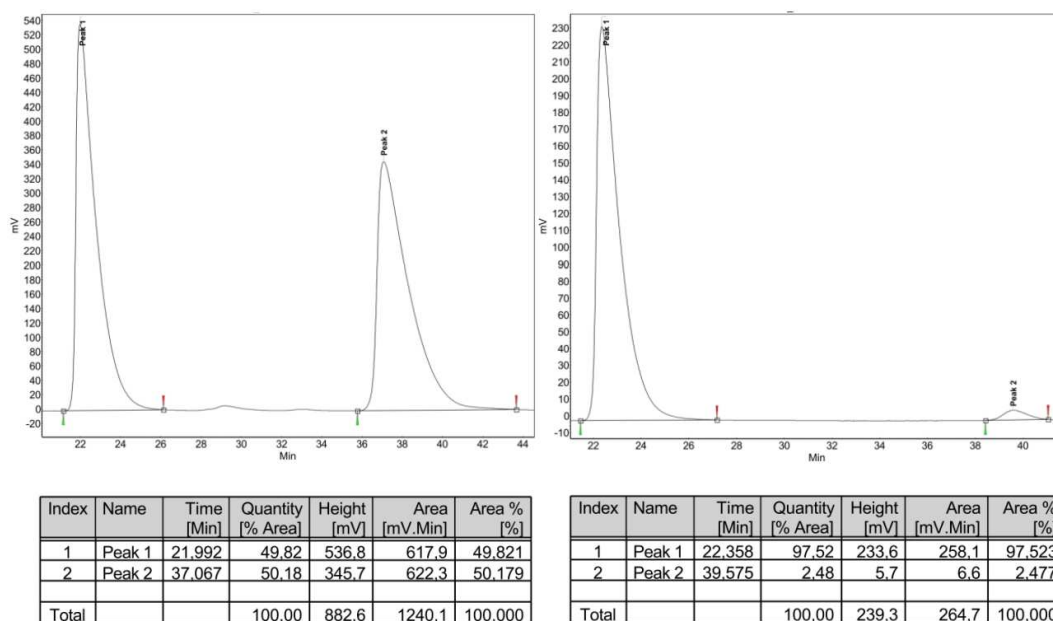
Prepared according to GP 5, method A from (3*R*,4*S*)-4-ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide ((**3*R*,4*S***)-**43c**, 208 mg, 0.811 mmol) with trifluoroacetic acid (15 mL) for 4 h. Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 2:1) furnished 193 mg (93%) of the title compound ($R_f = 0.15$) as a colorless solid, mp 87 °C. – $[\alpha]_D^{21} = +7.9$ (c 0.53, EtOH). – ^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6): $\delta = 0.95$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.69 (m_c, 2 H), 3.49 (m_c, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 4.43 (dd, $J = 7.4, 6.3$ Hz, 1 H), 6.13 (m_c, 1 H), 6.38 (m_c, 1 H), 6.94 (m_c, 2 H), 7.43 (m_c, 2 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, acetone- d_6): $\delta = 11.5, 26.3, 55.6, 66.7, 67.0, 114.8, 129.4, 132.2, 160.6$. – IR (neat): $\tilde{\nu} = 3274, 3212, 3020, 2969, 2929, 2866, 2839, 1613, 1513, 1459, 1394, 1352, 1296, 1252, 1178, 1151, 1125, 1049, 1027, 1002, 963, 912, 871, 826, 804, 772, 737, 708, 634, 572, 514, 440$. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}^+$: 279.0774; found 279.0772. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IB, *n*-hexane/2-propanol 9:1, flow rate: 1.5 mL/min), retention times: (3*S*,4*S*)-enantiomer 26.6 min, (3*R*,4*R*)-enantiomer 32.5 min, 96% *ee*.



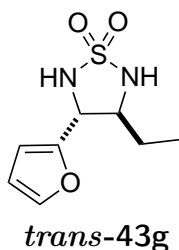
(3*S*,4*S*)-4-Isopropyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (*trans*-43d, table 24, entry 3)^[80]



(3*S*,4*S*)-43d $[\alpha]_D^{21} = +1.1$ (c 0.37, EtOH). – ^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6): δ = 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.91 (m_c , 1 H), 3.48 (m_c , 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.64 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 6.17 (m_c , 1 H), 6.33 (m_c , 1 H), 6.94 (m_c , 2 H), 7.45 (m_c , 2 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, acetone- d_6): δ = 18.4, 20.5, 31.3, 55.6, 63.5, 70.6, 114.7, 129.5, 133.3, 160.4. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3254, 2963, 2934, 2840, 1612, 1586, 1513, 1464, 1402, 1304, 1246, 1155, 1027, 959, 925, 831, 765, 740, 709, 632, 570, 528, 423. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}^+$: 293.0930; found 293.0929. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IB, *n*-hexane/2-propanol 9:1, flow rate: 1.5 mL/min), retention times: (3*S*,4*S*)-enantiomer 22.4 min, (3*R*,4*R*)-enantiomer 39.6 min, 95% *ee*.



trans*-4-Ethyl-3-(furan-2-yl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide** (trans*-43g**, table 24, entry 5)



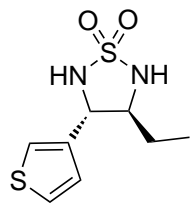
cis-4-Ethyl-3-(furan-2-yl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (**43g**, 30.1 mg, 0.139 mmol) was dissolved in CDCl₃ (0.5 mL) and treated with trifluoroacetic acid (49.9 μL, 0.649 mmol). The reaction mixture was stirred for 4.5 h at 25 °C before it was poured into water (5 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (2 * 10 mL), the combined organic phases were washed with brine (10 mL) and dried over Na₂SO₄. The solvents were removed under

reduced pressure, furnishing 16.0 mg (53%) of an inseparable 3:2 mixture of the title compound and its *cis*-isomer (calculated yield of the *trans*-isomer based on the ¹H NMR-spectra: 32%).

***trans*-43g**: – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 1.23-1.42 (m, 1 H), 1.60-1.81 (m, 1 H), 3.84 (m_c, 1 H), 4.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 4.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 4.81 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 6.36-6.38 (m, 1 H), 6.42-6.44 (m_c, 1 H), 7.43 (m_c, 1 H).

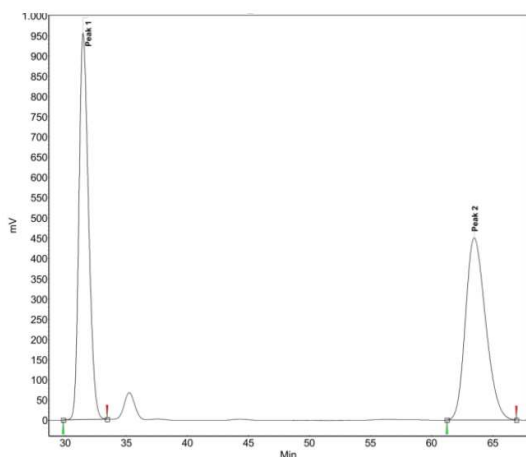
***cis*-43g**: – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 1.23-1.42 (m, 1 H), 1.60-1.81 (m, 1 H), 3.92 (m_c, 1 H), 4.43 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H), 4.86 (t, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 5.04 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 6.36-6.38 (m, 1 H), 6.42-6.44 (m_c, 1 H), 7.43 (m_c, 1 H).

(3*S*,4*S*)-4-Ethyl-3-(thiophen-3-yl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide
(*trans*-43i, table 24, entry 6)^[80]

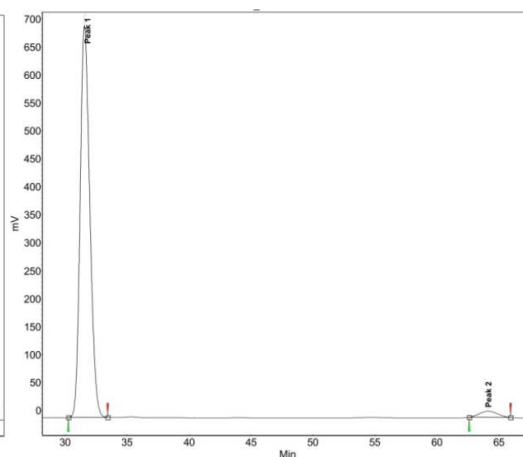


(3*S*,4*S*)-43i

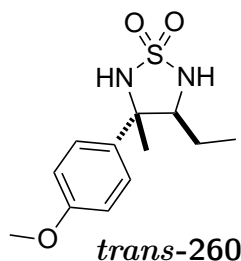
Prepared according to GP 5, method A from (3*R*,4*S*)-4-ethyl-3-(thiophen-3-yl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide ((**(3*R*,4*S*)-43i**, 30.8 mg, 0.133 mmol) with trifluoroacetic acid (2.5 mL) for 8 h. Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished 28.9 mg (94%) of the title compound ($R_f = 0.39$) as a colorless solid, mp 45 °C. – $[\alpha]_D^{21} = -11.4$ (c 0.29, THF). – ^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6): $\delta = 0.98$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.73 (m_c , 2 H), 3.58 (m_c , 1 H), 4.62 (t, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 6.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.42 (d, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 7.25 (dd, $J = 4.9, 1.4$ Hz, 1 H), 7.50 (m_c , 2 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, acetone- d_6): $\delta = 11.4, 26.7, 62.9, 66.4, 123.8, 127.3, 127.5, 141.7$. – IR (neat): $\tilde{\nu} = 3252, 3106, 2969, 2933, 2880, 1459, 1403, 1286, 1156, 1082, 1042, 970, 892, 859, 788, 750, 691, 641, 528, 457$. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}^+$: 255.0243; found 255.0235. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IC, *n*-hexane/2-propanol 3:1, flow rate: 0.9 mL/min), retention times: (3*S*,4*S*)-enantiomer 31.6 min, (3*R*,4*R*)-enantiomer 64.1 min, 94% *ee*.



Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	31.467	50.29	954.5	868.0	50.290
2	Peak 2	63.475	49.71	449.3	858.0	49.710
Total			100.00	1403.8	1726.0	100.000

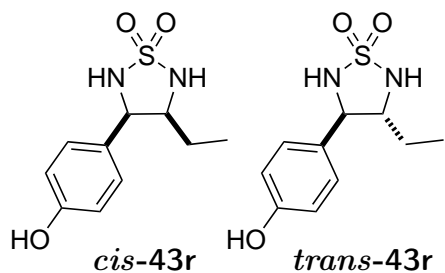


Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	31.558	97.17	700.6	634.0	97.171
2	Peak 2	64.100	2.83	11.0	18.5	2.829
Total			100.00	711.6	652.5	100.000

***trans*-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (*trans*-260, table 34, entry 2)**

Prepared according to GP 5, method A from *cis*-4-ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (*cis*-225a, 12.5 mg, 46.2 μ mol) with trifluoroacetic acid (1.0 mL) for 22 h. Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 2:1) furnished 11.4 mg (91%) of the title compound (R_f = 0.56) as an inseparable 2.6:1 mixture with its *cis*-isomer.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.60 (m_c , 2 H), 1.63 (s, 3 H), 3.73 (td, J = 8.6, 5.8 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 4.46 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 4.47 (s, 1 H), 6.91 (m_c , 2 H), 7.46 (m_c , 2 H). The ^1H NMR-spectra of the *cis*-isomer was in accordance with that, presented in section F.2.15.

F.2.6. Cleavage of Aryl-Methyl-Ethers***cis*-4-Ethyl-3-(4-hydroxyphenyl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (*cis*-43r) and *trans*-4-Ethyl-3-(4-hydroxyphenyl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (*trans*-43r, scheme 45)**

cis-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (*cis*-43c, 126 mg, 0.490 mmol) was dissolved in dichloromethane (5 mL), the solution was cooled to -20°C and treated with BBr_3 (1 M in CH_2Cl_2 , 1.47 mL, 1.47 mmol). The reaction mixture was stirred for 16 h at this temperature before it was

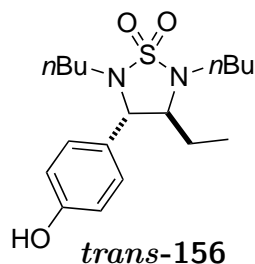
quenched by the careful addition of water (5 mL). The phases were separated, the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 * 5 mL) and the combined organic phases were washed with brine (10 mL) and dried over Na_2SO_4 . The solvents were removed under reduced pressure. Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 2:1 +0.5% HOAc) furnished 117 mg (99%) of the title compounds (R_f = 0.24) as an inseparable 5:2 mixture (colorless solid).

***cis*-43r:** ^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6): δ = 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.11 (m_c , 1 H), 1.26 (m_c , 1 H), 3.87 (m_c , 1 H), 4.87 (m_c , 1 H), 5.95 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 6.49 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 6.79-6.86 (m, 2 H), 7.28-7.35 (m, 2 H), 8.45 (s, 1 H). ^{13}C NMR (75.5 MHz, acetone- d_6): δ = 11.6, 24.2, 63.7, 65.1, 115.8, 129.6, 129.7, 157.9.

***trans*-43r:** ^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6): δ = 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.66 (m_c , 2 H), 3.48 (m_c , 1 H), 4.39 (dd, J = 7.6, 6.2 Hz, 1 H), 6.12 (d, J = 8.3 Hz, 1 H),

6.33 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 6.79-6.86 (m, 2 H), 7.28-7.35 (m, 2 H), 8.53 (s, 1 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, acetone- d_6): $\delta = 11.4, 26.2, 66.9, 67.0, 116.2, 129.4, 130.9, 158.3$.

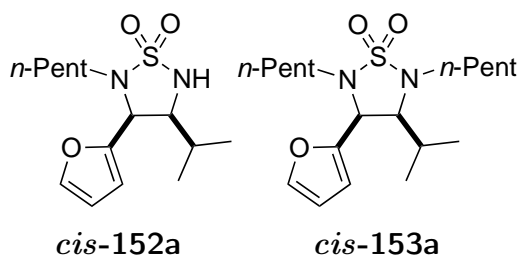
***trans*-4-Ethyl-3-(4-hydroxyphenyl)-2,5-di-*n*-butyl-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (*trans*-156, scheme 51):**



cis-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-2,5-di-*n*-butyl-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (*cis*-155, 92.5 mg, 0.251 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (6 mL). The solution was cooled to -20°C , BBr_3 (1 M in CH_2Cl_2 , 753 μL , 0.753 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 16 h at this temperature. The reaction was quenched by the dropwise addition of water. The reaction mixture was poured into water (25 mL), dichloromethane (10 mL) was added, the organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (2 * 10 mL). The combined organic phases were washed with brine (20 mL) and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure, furnishing 79.5 mg (89%) of the title compound as a white solide. No further purification was necessary. – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.76$ (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 0.88-0.95 (m, 6 H), 1.12-1.75 (m, 10 H), 2.69 (m_c , 1 H), 2.97 (m_c , 2 H), 3.24 (m_c , 2 H), 3.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 6.90 (m_c , 2 H), 7.22 (m_c , 2 H).

F.2.7. Alkylation of Thiadiazolines

***cis*-4-Isopropyl-3-(furan-2-yl)-2-*n*-pentyl-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (*cis*-152a) and *cis*-4-Isopropyl-3-(furan-2-yl)-2,5-di-*n*-pentyl-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (*cis*-153a, table 26, entry 2):**



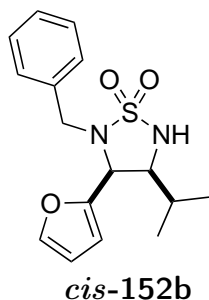
cis-4-Isopropyl-3-(furan-2-yl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (*cis*-43h, 81.0 mg, 0.352 mmol) was dissolved in acetone (10 mL). Potassium carbonate (462 mg, 3.34 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 1 h at rt before 1-bromopentane (0.261 mL, 319 mg, 2.11 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 24 h at ambient temperature before it was heated under reflux for 32 h. Water (20 mL) and EtOAc (20 mL) were added, the phases were separated and the aqueous phase

was extracted with EtOAc (20 mL). The combined organic phases were washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. Flash column chromatography (petroleum ether/EtOAc 5:1) furnished 75.3 mg (71%) of the mono-pentylated thiadiazolidine **cis-152a** (*R*_f = 0.81 in a 3:1 mixture of petroleum ether and EtOAc) as well as 2.1 mg (3%) of the di-pentylated product **cis-153a** (*R*_f = 0.93 in a 3:1 mixture of petroleum ether and EtOAc).

cis-152a: – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.83 (t, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.14-1.34 (m, 5 H), 2.20 (m_c, 2 H), 2.86 (m_c, 1 H), 3.10 (dt, *J* = 13.7, 7.5 Hz, 1 H), 3.57 (ddd, *J* = 11.6, 10.3, 5.2 Hz, 1 H), 4.48 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H), 4.57 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 6.35 (dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz, 1 H), 6.45 (m_c, 1 H), 7.43 (m_c, 1 H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 14.0, 19.0, 20.3, 22.2, 28.0, 28.7, 28.8, 44.4, 62.3, 64.0, 110.5, 110.8, 143.3, 149.4.

cis-153a: – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 0.83-0.93 (m, 6 H), 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.17-1.44 (m, 8 H), 1.46-1.60 (m, 2 H), 1.67-1.86 (m, 2 H), 1.94 (m_c, 1 H), 2.75 (m_c, 1 H), 2.96-3.15 (m, 3 H), 3.48 (t, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 4.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 6.38 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1 H), 6.51 (m_c, 1 H), 7.42 (m_c, 1 H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, acetone-d₆): δ = 14.0, 14.1, 17.1, 18.3, 22.3, 33.5, 27.4, 27.8, 28.1, 29.0, 29.4, 44.0, 47.1, 57.5, 65.8, 111.1, 111.6, 142.5, 148.5.

cis-4-Isopropyl-3-(furan-2-yl)-2-benzyl-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide
(**cis-152b**, table 26, entry 3):

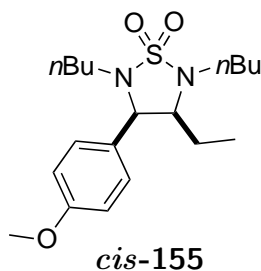


cis-4-Isopropyl-3-(furan-2-yl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (**cis-43h**, 37.1 mg, 0.161 mmol) was dissolved in acetone (5 mL). Potassium carbonate (66.7 mg, 0.482 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 3 h at rt before sodium iodide (28.9 mg, 0.193 mmol) and benzyl bromide (22.9 μL, 33.0 mg, 0.193 mmol) were added. The reaction mixture was stirred for 40 h at rt, poured into Water (25 mL) and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 * 20 mL). The combined

organic phases were washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. Flash column chromatography (petroleum ether/EtOAc 5:1) furnished 38.7 mg (75%) of the mono-benzylated thiadiazolidine **cis-152b** (*R*_f = 0.47) as a colourless solid. – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.77 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.18-1.30 (m, 1 H), 3.52 (ddd, *J* = 11.7, 10.4, 5.1 Hz, 1 H), 3.74 (d, *J* = 15.0 Hz, 1 H), 4.34-4.40 (m, 2 H), 4.46 (d, *J* = 15.0 Hz, 1 H), 6.31 (m_c, 2 H), 7.21-7.42 (m, 5 H), 7.41 (m_c, 1 H). – ¹³C NMR

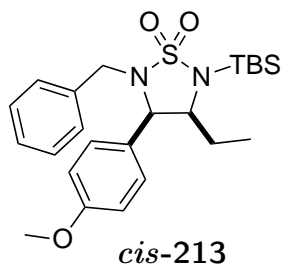
(75.5 MHz, CDCl_3): δ = 19.0, 20.4, 28.8, 47.0, 60.8, 64.0, 110.5, 111.5, 128.1, 128.5, 128.8, 135.8, 143.6, 148.7. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}^+$: 343.1087; found 343.1081.

***cis*-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-2,5-di-*n*-butyl-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (*cis*-155, table 26, entry 4):**



cis-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (***cis*-43c**, 122 mg, 0.476 mmol) was dissolved in acetone (10 mL). Potassium carbonate (658 mg, 4.76 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 1 h at rt before *n*-butyl iodide (234 μL , 351 mg, 1.91 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 9 h at rt before it was heated under reflux for 8 h. The reaction mixture was filtered over Celite[®], the filter pad was washed with EtOAc (2 * 15 mL) and the solvents were removed under reduced pressure. Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished 169 mg (96%) of the the title compound as a colourless solide (R_f = 0.71). – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.68 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.05 (m_c, 1 H), 1.20-1.75 (m, 9 H), 2.65 (ddd, J = 13.7, 7.8, 6.0 Hz, 1 H), 2.90-3.21 (m, 3 H), 3.47 (ddd, J = 10.0, 6.0, 3.9 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.38 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.86 (m_c, 2 H), 7.35 (m_c, 2 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 9.8, 13.8, 13.9, 20.1, 20.5, 21.5, 29.9, 30.3, 43.9, 45.0, 55.4, 62.7, 63.9, 114.0, 126.6, 130.6, 159.9.

***cis*-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-2-benzyl-5-(*tert*-butyldimethylsilyl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (*cis*-213, scheme 76):**



cis-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-5-(*tert*-butyldimethylsilyl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (***cis*-210**, 9.6 mg, 26 μmol) was dissolved in acetone (1 mL). Potassium carbonate (5.4 mg, 39 μmol) was added and the reaction mixture was stirred for 1 h at rt before benzyl bromide (3.7 μL , 5.3 mg, 31 μmol) was added. The reaction mixture was stirred for 46 h at rt before it was concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished 10.1 mg (85%) of the the title compound as a colorless solid (R_f = 0.63). – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.27 (s, 3 H), 0.38 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 0.43 (s, 3 H), 1.02 (s, 9 H), 1.59-1.70 (m, 1 H), 1.73-1.85 (m, 1 H), 3.53 (m_c, 1 H), 3.82 (s,

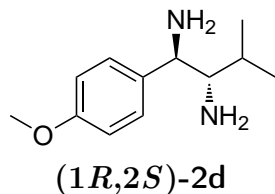
3 H), 4.11 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H), 4.25 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H), 4.47 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 6.89 (m_c, 2 H), 7.22-7.33 (m, 7 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.4$, -3.6 , 11.5 , 19.8 , 24.8 , 27.1 , 49.5 , 55.5 , 63.0 , 68.3 , 114.3 , 126.8 , 127.8 , 128.3 , 129.3 , 129.5 , 135.4 , 160.0 . – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3\text{SSiNa}^+$: 483.2108; found 483.2110.

F.2.8. Hydrazinolysis of Thiadiazolidines

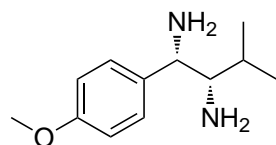
General Procedure for the Hydrazinolysis of 1,2,5-Thiadiazolidine-1,1-dioxides (GP 6, scheme 54):

The respective 1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide **43** (1.00 mmol) was dissolved in hydrazine-mono-hydrate (10 mL) and stirred for 14 h at 110 °C under atmospheric conditions. The hydrazine was removed under reduced pressure, EtOAc (20 mL) was added to the concentrate and the resulting suspension was filtered through celite. The filtrate was extracted with HCl (1 M, 2 * 10 mL) and the combined aqueous layers were then adjusted to pH 14 by addition of aqueous NaOH (6 M). The aqueous phase was extracted with EtOAc (2 * 15 mL) and the combined organic phases were washed with brine (20 mL), dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to furnish the respective 1,2-diamine in a purity >95%.

(1*R*,2*S*)-1-(4-Methoxyphenyl)-3-methylbutane-1,2-diamine ((1*R*,2*S*)-2d)



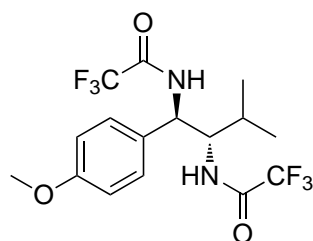
Prepared according to GP 6 from (3*R*,4*S*)-4-isopropyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide ((**3*R*,4*S***)-**43d**, 92.5 mg, 0.342 mmol) with hydrazine-mono-hydrate (4.0 mL) furnished 69.7 mg (98%) of the title compound as an ochre solid, mp 84 °C. – $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +2.5$ (c 0.48, CHCl_3). – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.92$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.23 (bs, 4 H), 1.84 (m_c, 1 H), 2.65 (dd, $J = 7.1$, 5.0 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.83 (m_c, 1 H), 6.88 (m_c, 2 H), 7.29 (m_c, 2 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.1$, 21.0 , 29.3 , 55.3 , 58.1 , 62.2 , 113.8 , 128.6 , 136.1 , 158.9 . – IR (neat): $\tilde{\nu} = 3275$, 2960 , 2872 , 2837 , 1664 , 1607 , 1510 , 1462 , 1410 , 1301 , 1246 , 1173 , 1143 , 1102 , 1029 , 833 , 759 , 700 , 660 , 607 , 545 . – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$: 209.1648; found 209.1648.

(1*S*,2*S*)-1-(4-Methoxyphenyl)-3-methylbutane-1,2-diamine ((1*S*,2*S*)-2d)**(1*S*,2*S*)-2d**

Prepared according to GP 6 from (3*S*,4*S*)-4-isopropyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide ((3*S*,4*S*)-2d, 100 mg, 0.370 mmol) with hydrazine-monohydrate (4.5 mL) furnished 71.2 mg (92%) of the title compound as an ochre oil. – $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +28.3$ (c 0.61, CHCl₃). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.84 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 0.92 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.39 (bs, 4 H), 1.50 (m_c, 1 H), 2.57 (dd, J = 7.0, 4.8 Hz, 1 H), 3.77 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 6.86 (m_c, 2 H), 7.22 (m_c, 2 H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 16.5, 20.9, 29.5, 55.4, 58.0, 62.9, 114.0, 127.9, 137.3, 158.7. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3371, 2956, 2871, 2836, 1609, 1583, 1510, 1462, 1368, 1301, 1243, 1175, 1107, 1033, 828, 752, 675, 637, 606, 557. – ESI (HR-MS) calcd. for C₁₂H₂₁N₂O⁺: 209.1648; found 209.1647.

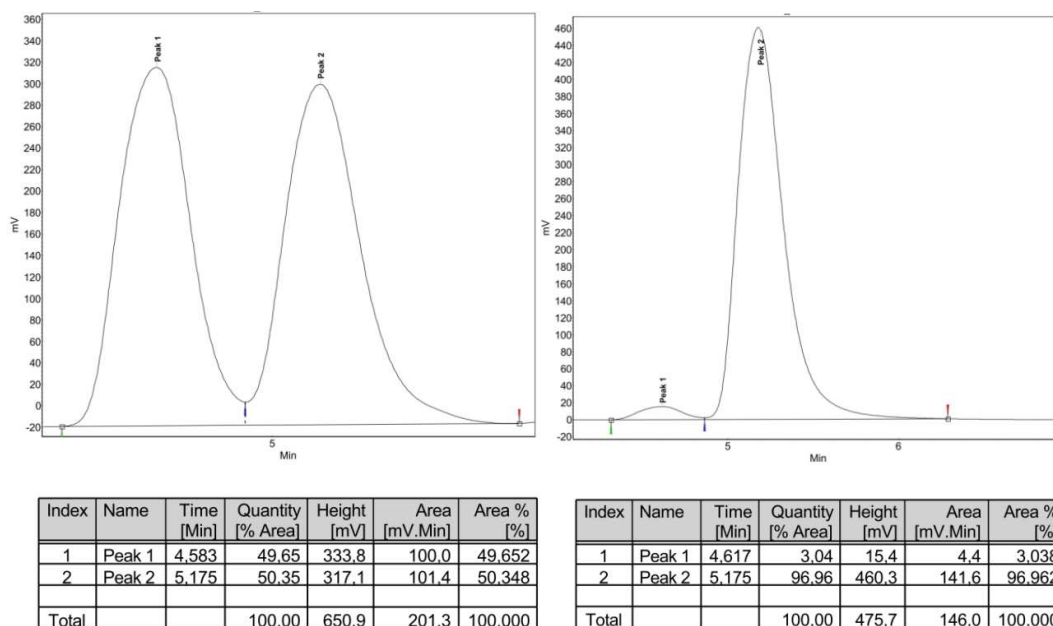
F.2.9. Formation of Trifluoroacetamides**General Procedure for the Formation of Trifluoroacetamides (GP 7, scheme 54):**

A solution of the respective 1,2-diamine (1.00 mmol) and triethylamine (6.00 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) was cooled to 0 °C and trifluoroacetic anhydride (2.50 mmol) was added dropwise within 15 min. The reaction mixture was stirred for 3 h and the solvent was removed under reduced pressure. The concentrate was dissolved in EtOAc (50 mL), washed with water (50 mL) and brine (50 mL) and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography.

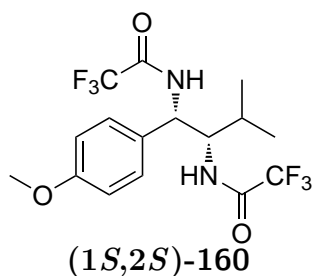
***N,N'*-[(1*R*,2*S*)-1-(4-Methoxyphenyl)-3-methylbutane-1,2-diyl]bis(trifluoroacetamide) ((1*R*,2*S*)-160)****(1*R*,2*S*)-160**

Prepared according to GP 7 from (1*R*,2*S*)-1-(4-methoxyphenyl)-3-methylbutane-1,2-diamine ((1*R*,2*S*)-2d, 30.0 mg, 0.144 mmol), triethylamine (0.121 mL, 0.868 mmol) and trifluoroacetic anhydride (0.050 mL, 0.35 mmol). Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished 50.0 mg (87%) of the title compound (R_f = 0.55) as a colorless solid, mp 158 °C. – $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -156.0$ (c 0.36, EtOH). – ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ = 0.96 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 2.22 (m_c, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 4.65 (dt, J = 10.4, 3.6 Hz, 1 H), 5.30 (m_c, 1 H), 6.87 (m_c, 2 H), 7.37 (m_c, 2 H), 8.10 (m_c,

1 H), 8.97 (m_c, 1 H). – ¹³C NMR (126 MHz, acetone-d₆): δ = 16.0, 20.6, 29.6, 54.7, 55.5, 57.4, 114.6, 117.0 (q, *J* = 287.8 Hz), 117.1 (q, *J* = 287.5 Hz), 129.8, 131.6, 156.8 (q, *J* = 36.9 Hz), 157.9 (q, *J* = 36.3 Hz), 160.4. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3320, 3105, 2968, 1694, 1615, 1559, 1517, 1467, 1372, 1285, 1257, 1207, 1174, 1034, 895, 816, 770, 690, 608, 569, 547, 518, 426. – ESI (HR-MS) calcd. for C₁₆H₁₈F₆N₂O₃Na⁺: 423.1114; found 423.1113. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IB, *n*-hexane/2-propanol 95:5, flow rate: 1.0 mL/min), retention times: (1*S*,2*R*)-enantiomer 4.6 min, (1*R*,2*S*)-enantiomer 5.2 min, 94% *ee*.

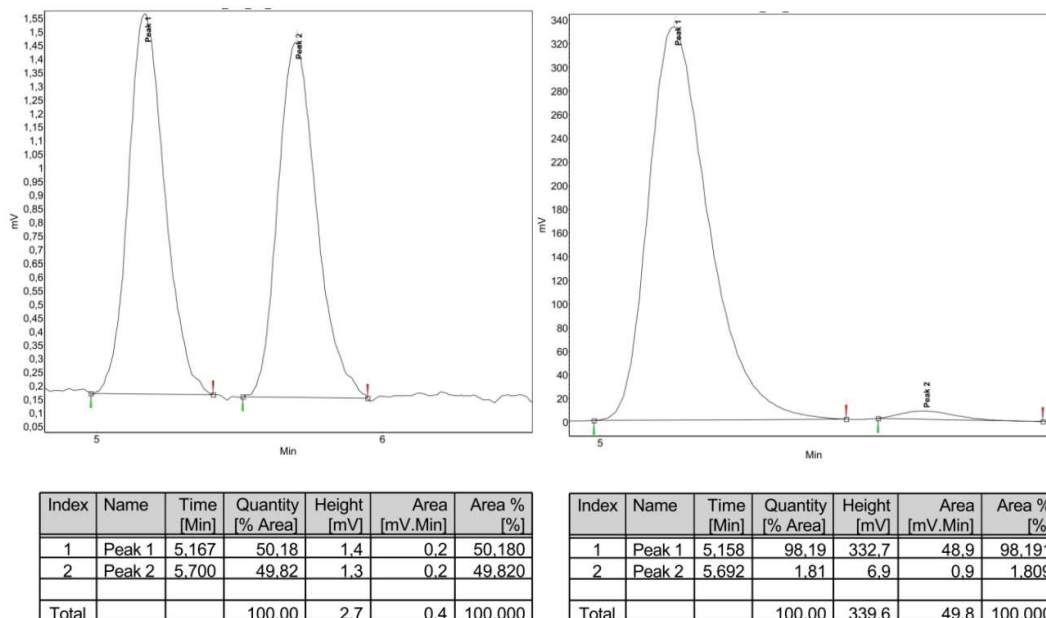


N,N'-[(1*S*,2*S*)-1-(4-Methoxyphenyl)-3-methylbutane-1,2-diyl]bis(trifluoroacetamide) ((1*S*,2*S*)-160)



Prepared according to GP 7 from (1*S*,2*S*)-1-(4-methoxyphenyl)-3-methylbutane-1,2-diamine ((1*S*,2*S*)-**2d**, 78.6 mg, 0.377 mmol), triethylamine (0.318 mL, 2.28 mmol), and trifluoroacetic anhydride (0.131 mL, 0.927 mmol). Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished 135 mg (89%) of the title compound (*R*_f = 0.52) as a colorless solid, mp 129 °C. – [α]_D²¹ = +58.6 (c 0.67, EtOH). – ¹H NMR (500 MHz, acetone-d₆): δ = 0.95 (m_c, 6 H), 1.79 (m_c, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.38 (dt, *J* = 9.3, 5.2 Hz, 1 H), 5.27 (m_c, 1 H), 6.95 (m_c, 2 H), 7.44 (m_c, 2 H), 8.32 (m_c, 1 H), 8.91 (m_c, 1 H). – ¹³C NMR (126 MHz, acetone-d₆): δ = 16.8, 20.5, 29.7, 55.6, 55.8, 59.6, 115.0, 117.1 (q, *J* = 287.5 Hz), 117.2 (q, *J* = 287.7 Hz), 129.5, 131.1, 157.3 (q, *J* = 36.9 Hz), 158.5 (q, *J* = 36.8 Hz), 160.6. –

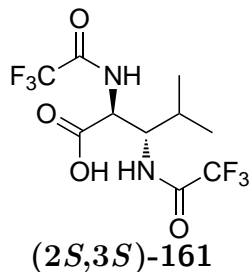
IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3301, 3095, 2971, 1692, 1616, 1554, 1517, 1465, 1374, 1332, 1293, 1259, 1206, 1157, 1031, 962, 889, 825, 744, 719, 676, 614, 556, 518, 422. – ESI (HR-MS) calcd. for $C_{16}H_{18}F_6N_2O_3Na^+$: 423.1114; found 423.1112. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IC, chloroform, flow rate: 0.8 mL/min), retention times: (1*S*,1*S*)-enantiomer 5.2 min, (1*R*,2*R*)-enantiomer 5.7 min, 96% *ee*.



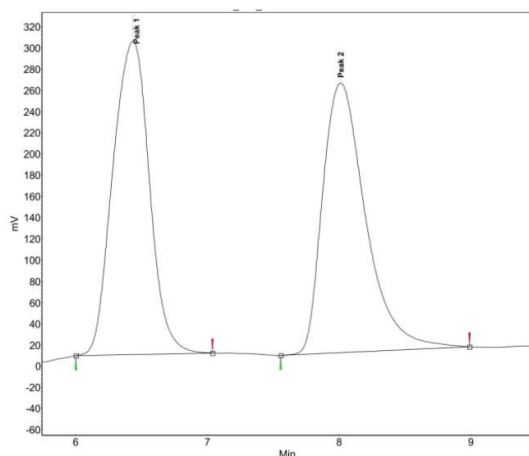
F.2.10. Oxidations with Ruthenium(VIII) oxide

General Procedure for the Oxidative Cleavage of Aromatic Rings (GP 8, scheme 54):

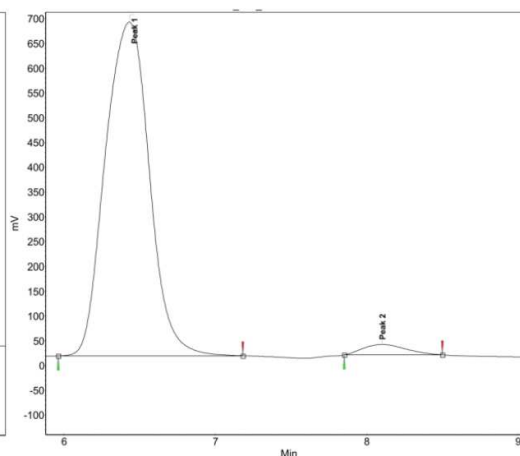
The respective trifluoroacetamide **160** (1.00 mmol) was dissolved in a 1:1 mixture of EtOAc and acetonitrile (30 mL). An aqueous solution of sodium periodate (100 mL, 10 mmol, 0.1 M) and ruthenium(III) chloride (0.050 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 60 h at rt, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (20 mL). The combined organic phases were extracted with aqueous NaOH (50 mL, 1 M). The alkaline aqueous phase was adjusted to pH 2 by addition of HCl (3 M), extracted with EtOAc (2 * 25 mL) and the combined organic phases were filtered through activated charcoal, washed with brine (40 mL) and dried over $MgSO_4$. The solvent was removed under reduced pressure to furnish the respective 2,3-diamino acid. No further purification was necessary.

(2*S*,3*S*)-4-Methyl-2,3-bis(trifluoroacetamido)pentanoic acid ((2*S*,3*S*)-161)

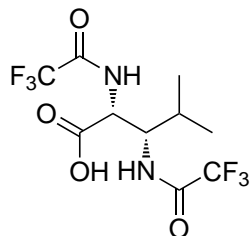
Prepared according to GP 8 from *N,N'*-[(1*R*,2*S*)-1-(4-methoxyphenyl)-3-methylbutane-1,2-diyl]bis(trifluoroacetamide) ((**1*R*,2*S*)-160**, 50.0 mg, 0.125 mmol), sodium periodate solution (13 mL, 1.3 mmol), and ruthenium(III) chloride (1.4 mg, 6.8 μ mol) furnished 22.0 mg (52%) of the title compound as a colorless solid, mp 151 °C. – $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -25.4$ (c 0.13, EtOH). – ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ = 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 2.23 (m_c, 1 H), 4.36 (dt, J = 9.5, 6.9 Hz, 1 H), 4.88 (dd, J = 8.4, 6.9 Hz, 1 H), 8.44 (m_c, 1 H), 8.83 (m_c, 1 H). – ^{13}C NMR (126 MHz, acetone- d_6): δ = 18.0, 20.1, 29.5, 54.5, 56.9, 116.9 (q, J = 287.1 Hz), 117.1 (q, J = 287.5 Hz), 157.7 (q, J = 37.4 Hz), 158.5 (q, J = 36.8 Hz), 170.2. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3289, 3097, 2924, 1700, 1555, 1472, 1430, 1400, 1371, 1155, 932, 893, 767, 691, 565, 518, 455. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4^-$: 337.0628; found 337.0631. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IC, *n*-hexane/2-propanol/TFA 95/5/0.1, flow rate: 0.8 mL/min), retention times: (2*S*,3*S*)-enantiomer 6.4 min, (2*R*,3*R*)-enantiomer 8.1 min, 94% *ee*.



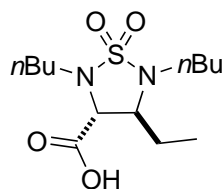
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	6.433	49.71	295.5	95.0	49.714
2	Peak 2	8.008	50.29	254.2	96.1	50.286
Total			100.00	549.6	191.1	100.000



Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	6.433	97.03	673.7	227.2	97.031
2	Peak 2	8.100	2.97	21.2	7.0	2.969
Total			100.00	694.9	234.2	100.000

((2*R*,3*S*)-4-Methyl-2,3-bis(trifluoroacetamido)pentanoic acid ((2*R*,3*S*)-161)**((2*R*,3*S*)-161**

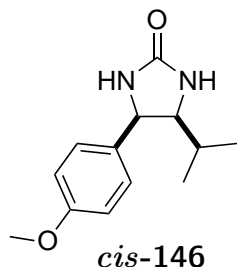
Preparation according to GP 8 from *N,N'*-[(1*S*,2*S*)-1-(4-methoxyphenyl)-3-methylbutane-1,2-diyl]bis(trifluoroacetamide) ((**1*S*,2*S*)-161**, 36.4 mg, 90.9 μ mol), sodium periodate solution (9 mL, 0.9 mmol), and ruthenium(III) chloride (1.0 mg, 4.8 μ mol) furnished 10.7 mg (35%) of the title compound as a colorless solid, mp 80-82 °C. – $[\alpha]_D^{21} = -35.5$ (c 0.29, EtOH). – ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ = 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.07 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 2.00 (m_c , 1 H), 4.36 (m_c , 1 H), 5.01 (m_c , 1 H), 8.52 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 8.70 (d, J = 9.1 Hz, 1 H). – ^{13}C NMR (126 MHz, acetone- d_6): δ = 19.2, 20.1, 29.8, 55.0, 57.3, 117.0 (q, J = 287.2 Hz), 117.1 (q, J = 287.2 Hz), 157.896 (q, J = 36.3 Hz), 157.904 (q, J = 36.9 Hz), 171.0. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3286, 3088, 2974, 1707, 1553, 1472, 1396, 1371, 1151, 1059, 982, 940, 899, 843, 723, 688, 600, 518, 444. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}^+$: 361.0593; found 361.0591.

trans*-2,5-Di-*n*-butyl-3-carboxy-4-ethyl-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (*trans*-157, scheme 51):**trans*-157**

trans-4-Ethyl-3-(4-hydroxyphenyl)-2,5-di-*n*-butyl-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (***trans*-156**, 78.0 mg, 0.220 mmol) was dissolved in a 1:1 mixture of EtOAc and acetonitrile (2 mL). A solution of sodium periodate (471 mg, 2.20 mmol) in water (8 mL) was added. After the addition of ruthenium(III) chloride (2.5 mg, 11 μ mol), the reaction mixture was stirred for 24 h at rt. The reaction mixture was poured into NaOH (1 M, 10 mL) and the aqueous phase was washed with EtOAc (2 * 10 mL). The pH value of the aqueous phase was adjusted to 2 by the addition of HCl (5 M) and extracted with EtOAc (2 * 10 mL). The combined EtOAc-phases were washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. Flash column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{HOAc}$ 100:2:1) furnished 23.1 mg (34%) of the title compound (R_f = 0.21) as a colorless solid. – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.92 (m_c , 6 H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 1.31-1.44 (m, 4 H), 1.56-1.69 (m, 4 H), 1.72-1.92 (m, 2 H), 2.88-3.08 (m, 2 H), 3.29 (m_c , 2 H), 3.43 (m_c , 1 H), 3.60 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 10.42 (bs, 1 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 9.2, 13.7, 13.8, 20.1, 20.9, 26.5, 29.8, 30.3, 48.0, 49.0, 61.9, 63.1, 177.7. – ESI (HR-MS) calcd.

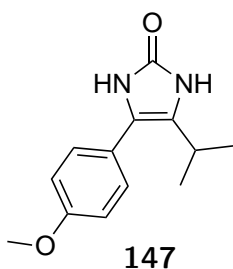
for $C_{13}H_{26}N_2O_4SNa^+$: 329.1505; found 329.1505.

***cis*-4-Isopropyl-5-(4-methoxyphenyl)imidazolidin-2-on**
(*cis*-146, scheme 48):



anti-1-(4-Methoxyphenyl)-3-methylbutane-1,2-diamine (***anti*-2d**, 52.5 mg, 0.252 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (4 mL) and treated with triethylamine (0.106 mL, 0.756 mmol). Phosgen (1.9 M in toluene, 392 μ L, 0.756 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 16 h at rt. The pH value of the reaction mixture was adjusted to 14 by addition of NaOH (1 M). Water (10 mL) was added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (2 * 15 mL). The combined organic phases were washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1 +5% MeOH) furnished 51.3 mg (87%) of the title compound (R_f = 0.14) as a colorless solid. – 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.68 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.38 (m_c, 1 H), 3.68 (m_c, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 4.69 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.39 (s, 1 H), 5.81 (s, 1 H), 6.86 (m_c, 2 H), 7.25 (m_c, 2 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.3, 19.7, 28.4, 55.4, 59.8, 64.4, 113.9, 129.2, 130.6, 159.7, 164.8.

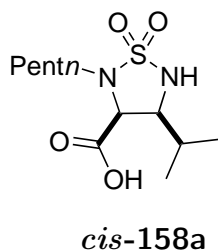
4-Isopropyl-5-(4-methoxyphenyl)-1*H*-imidazol-2(3*H*)-one
(147, scheme 49):



cis-4-Isopropyl-5-(4-methoxyphenyl)imidazolidin-2-one (***cis*-146**, 20.0 mg, 85.3 μ mol) was dissolved in a 2:1 mixture of EtOAc (2 mL) and acetonitrile (1 mL). A solution of sodium periodate (183 mg, 0.854 mmol) in water (6 mL) was added. After the addition of ruthenium(III) chloride (1.0 mg, 4.3 μ mol), the reaction mixture was stirred for 24 h at rt before it was poured into NaOH (1 M, 10 mL). EtOAc (10 mL) was added, the phases were separated and the aqueous phase was washed with EtOAc (2 * 10 mL). The pH value of the aqueous phase was adjusted to 1 by addition of HCl (5 M) and extracted with EtOAc (2 * 10 mL). The combined EtOAc-phases were washed with brine (20 mL) and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure, furnishing 12.5 mg (63%) of the title compound as a colorless solid. No further purification was necessary. – 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.26

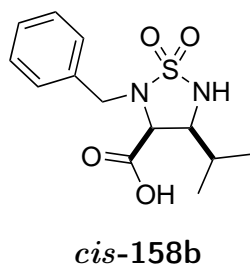
(d, $J = 6.9$ Hz, 6 H), 2.75 (m_c, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 6.99 (m_c, 2 H), 7.94 (m_c, 2 H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.0, 36.7, 55.7, 114.5, 124.3, 124.4, 130.2, 150.3, 164.0$.

***cis*-3-Carboxy-4-isopropyl-2-*n*-pentyl-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide**
(*cis*-158a, scheme 52):



cis-4-Isopropyl-3-(furan-2-yl)-2-*n*-pentyl-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (*cis*-152a, 37.9 mg, 0.126 mmol) and sodium periodate (162 mg, 0.759 mmol) were dissolved in a 1:2:2 mixture of CCl₄ (5 mL), acetonitrile (10 mL) and water (10 mL). The reaction mixture was stirred for 15 min, ruthenium(III) chloride (1.3 mg, 6.3 μ mol) was added and the solution was stirred for 2 h at rt. The reaction mixture was poured into NaOH (1 M, 10 mL), EtOAc (10 mL) was added, the phases were separated and the aqueous phase was washed with EtOAc (2 * 10 mL). The pH value of the aqueous phase was adjusted to 1 by addition of HCl (5 M) and extracted with EtOAc (2 * 10 mL). The combined EtOAc-phases were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure furnishing 15.9 mg (45%) of the title compound as a slightly brown solid. No further purification was necessary. – ¹H NMR (300 MHz, acetone-d₆): $\delta = 0.84$ -0.98 (m, 4 H), 1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.08 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 1.27-1.35 (m, 5 H), 1.53-1.63 (m, 2 H), 1.83-1.93 (m, 1 H), 3.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.48 (m_c, 1 H), 4.14 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, acetone-d₆): $\delta = 14.2, 19.4, 20.5, 21.1, 22.8, 29.0, 29.4, 46.7, 62.8, 68.0, 171.4$.

***cis*-2-Benzyl-3-carboxy-4-isopropyl-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide**
(*cis*-158b, scheme 52):

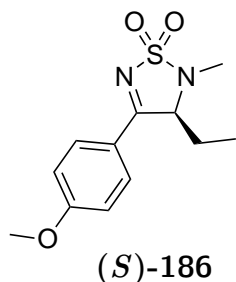


cis-2-Benzyl-4-isopropyl-3-(furan-2-yl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (*cis*-152b, 38.7 mg, 0.121 mmol) and sodium periodate (155 mg, 0.725 mmol) were dissolved in a 1:2:2 mixture of CCl₄ (5 mL), acetonitrile (10 mL) and water (10 mL). The reaction mixture was stirred for 15 min, ruthenium(III) chloride (1.3 mg, 6.0 μ mol) was added and the solution was stirred for 2 h at rt. The reaction mixture was poured into NaOH (1 M, 10 mL), EtOAc (10 mL) was added, the phases were separated and the aqueous phase was washed with EtOAc (2 * 10 mL). The pH value of the aqueous

phase was adjusted to 1 by addition of HCl (5 M) and extracted with EtOAc (2 * 10 mL). The combined EtOAc-phases were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure furnishing 18.1 mg (50%) of the title compound as a brown solid. – ¹H NMR (300 MHz, acetone-d₆): δ = 1.00 (m_c, 6 H), 2.02-2.15 (m, 1 H), 3.93 (m_c, 1 H), 3.94 (m_c, 1 H), 4.16 (d, *J* = 14.2 Hz, 1 H), 4.48 (d, *J* = 15.3 Hz, 1 H), 6.16 (bs, 1 H), 7.26-7.41 (m, 5 H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, acetone-d₆): δ = 19.4, 21.1, 49.7, 63.1, 67.3, 128.6, 129.3, 129.3, 137.4, 170.8.

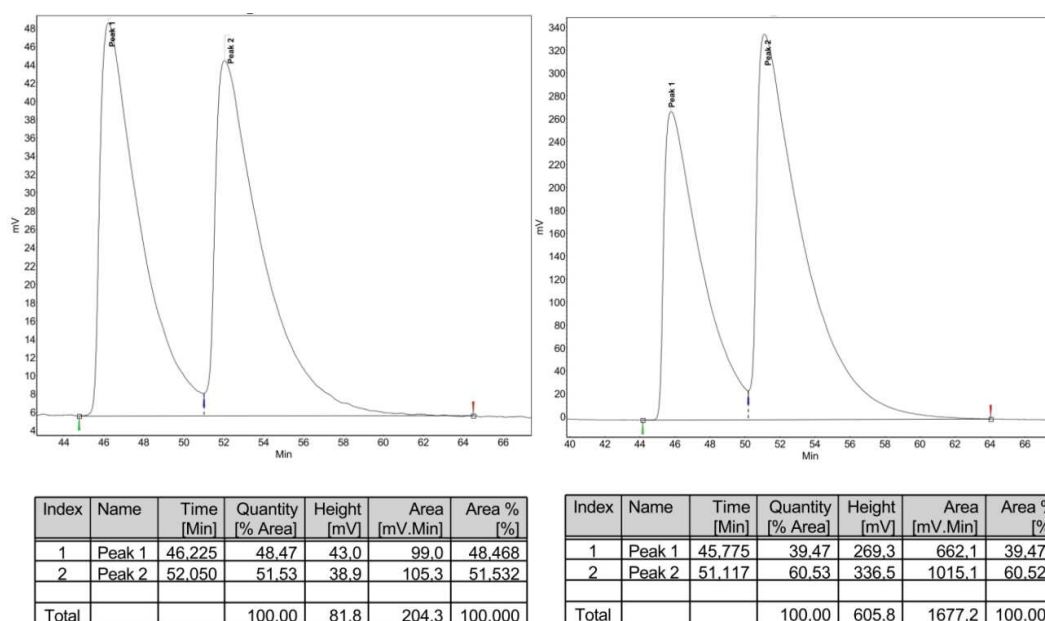
F.2.11. *N*-Methylation of Thiadiazolines

(*S*)-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide ((*S*)-186, scheme 61)

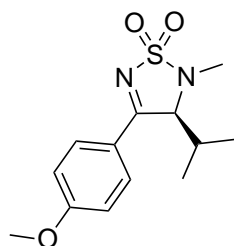


(*S*)-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide ((*S*)-63c, 20.0 mg, 78.6 μmol) was dissolved in a 1:1 mixture of dichloromethane and methanol (1.5 mL). Trimethylsilyldiazomethane (15.8 μL, 11.4 mg, 0.316 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 45 h. The reaction was quenched by the addition of acetic acid (5 drops) and was poured into water (10 mL). The organic phase was separated,

the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 * 10 mL), the combined organic phases were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvents were removed under reduced pressure. Flash column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 100:1) furnished 4.0 mg (19%) of the title compound (*R*_f = 0.30) as a colorless solid. – ¹H NMR (300 MHz, acetone-d₆): δ = 0.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 1.78-1.94 (m, 2 H), 2.89 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 5.10 (dd, *J* = 5.1, 3.9 Hz, 1 H), 7.12 (m_c, 2 H), 7.96 (m_c, 2 H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, acetone-d₆): δ = 8.3, 26.1, 32.4, 56.2, 71.3, 115.5, 132.3, 133.4, 160.0, 175.6. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2970, 2935, 2846, 1738, 1603, 1584, 1552, 1512, 1460, 1424, 1308, 1261, 1212, 1151, 1013, 963, 821, 776, 744, 717, 691, 653, 610, 565, 527, 485, 432. – ESI (HR-MS) calcd. for C₁₂H₁₆N₂O₃SN⁺: 291.0774; found 291.0775. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IB, *n*-hexane/2-propanol 9/1, flow rate: 1.0 mL/min), retention times: (*R*)-enantiomer 45.8 min, (*S*)-enantiomer 51.1 min, 21% *ee*.

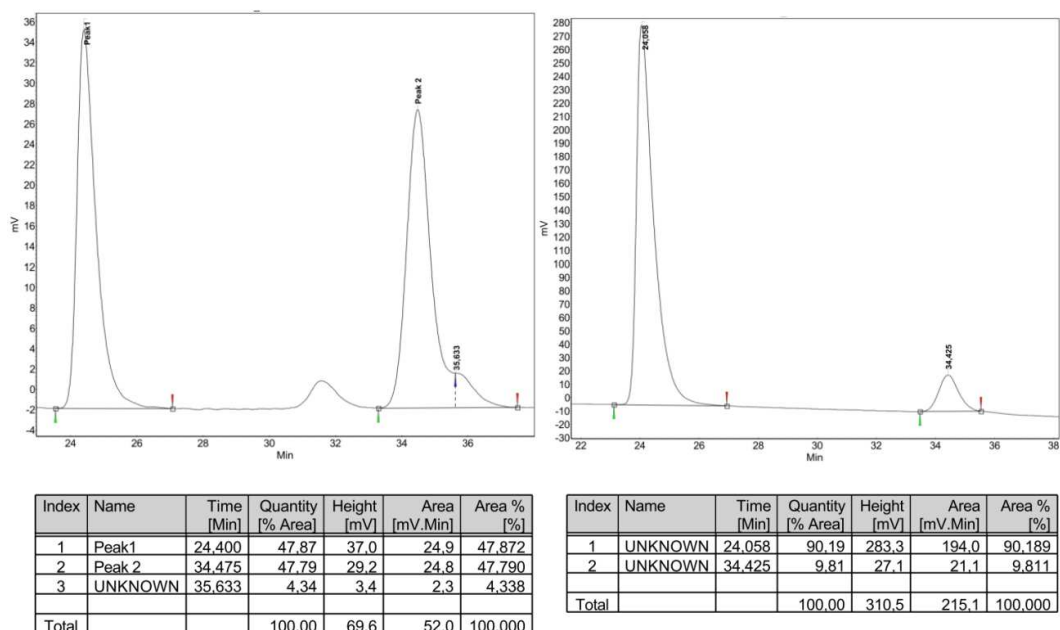


(*S*)-4-Isopropyl-3-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide ((*S*)-187, scheme 62)



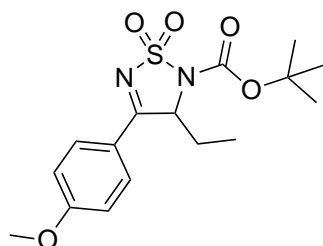
(*S*)-187

(*S*)-4-Isopropyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide ((*S*)-63d, 61.0 mg, 0.227 mmol), triphenylphosphine (149 mg, 0.568 mmol) and methanol (24.0 μ L, 18.9 mg, 0.591 mmol) were dissolved in dichloromethane (2 mL). The reaction mixture was cooled to 0 $^{\circ}$ C, diisopropyl azodicarboxylate (159 μ L, 165 mg, 0.818 mmol) was added and the solution was stirred for 4 h at this temperature. The reaction mixture was poured into water (10 mL), dichloromethane (10 mL) was added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (2 * 10 mL). The combined organic phases were washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished 50.2 mg (78%) of the title compound (R_f = 0.35) as a colorless solid. – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.74 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.18 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 2.28 (m_c , 1 H), 3.01 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 4.59 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.98 (m_c , 2 H), 7.83 (m_c , 2 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 15.3, 21.0, 33.5, 36.8, 55.8, 76.8, 114.7, 121.6, 131.7, 164.6, 178.0. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IA, *n*-hexane/2-propanol 9/1, flow rate: 1.0 mL/min), retention times: (*S*)-enantiomer 24.1 min, (*R*)-enantiomer 34.4 min, 80% *ee*.



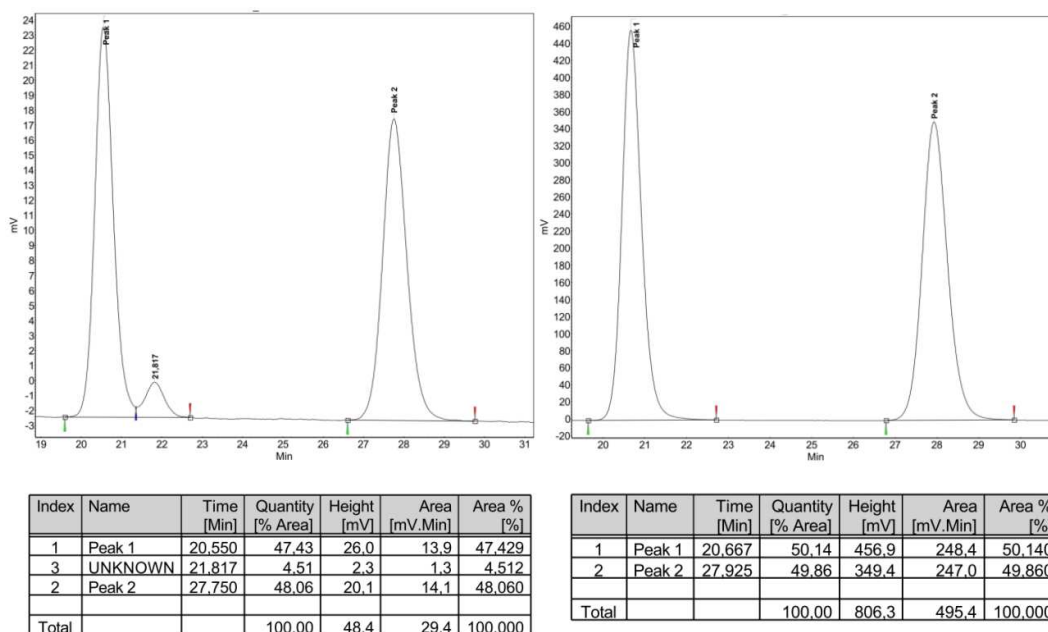
F.2.12. Boc-Protection of Thiadiazolines

4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-5-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1dioxide (193, table 28)



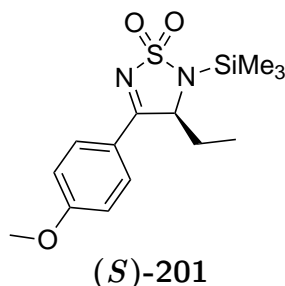
(*rac*)-193

(*S*)-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide ((*S*)-63c, 10.1 mg, 39.7 μ mol) and DMAP (0.5 mg, 4 μ mol) were dissolved in acetonitrile (1 mL). Di-*tert*-butyldicarbonate (9.5 mg, 44 μ mol) was added and the solution was stirred for 15 min at rt. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished 14.1 mg (100%) of the title compound (R_f = 0.47) as a colorless solid. – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.78 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 1.59 (s, 9 H), 1.91 (dq, J = 14.6, 7.4, 3.5 Hz, 1 H), 2.35 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 5.56 (m, 1 H), 7.02 (m, 2 H), 7.90 (m, 2 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 7.3, 25.7, 28.2, 55.9, 65.1, 85.1, 115.0, 120.9, 131.8, 148.9, 165.2, 175.5. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}^+$: 377.1142; found 377.1129. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2980, 2939, 2844, 2053, 1984, 1724, 1597, 1550, 1514, 1453, 1429, 1322, 1294, 1259, 1170, 1139, 1097, 1028, 860, 826, 778, 739, 690, 630, 606, 575, 528, 509, 420. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IA, *n*-hexane/2-propanol 9/1, flow rate: 1.0 mL/min), retention times: first-enantiomer 20.7 min, second-enantiomer 27.9 min, 0% *ee*.



F.2.13. *N*-Silylation of Thiadiazolines

(*S*)-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-5-trimethylsilyl-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide ((*S*)-**201**, scheme 67)

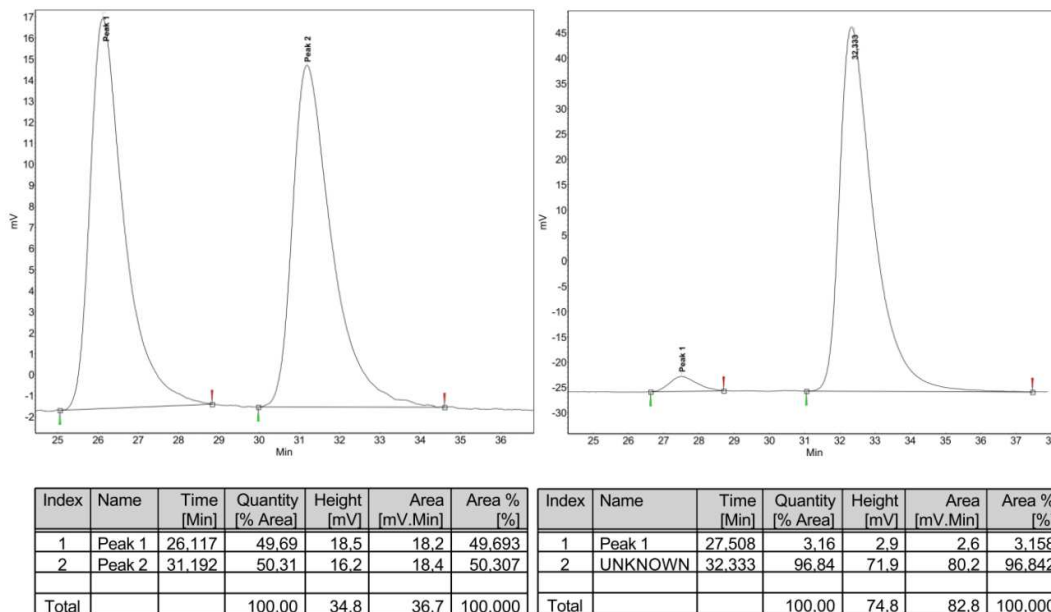


(*S*)-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide ((*S*)-**63c**, 16.7 mg, 65.7 μ mol) was dissolved in THF (1 mL), BSTFA (25.9 μ L, 25.4 mg, 98.6 μ mol) was added and the solution was stirred for 16 h at rt. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, benzene- d_6 was added and the crude product was analyzed by NMR-spectroscopy. – ^1H NMR (300 MHz, benzene- d_6):

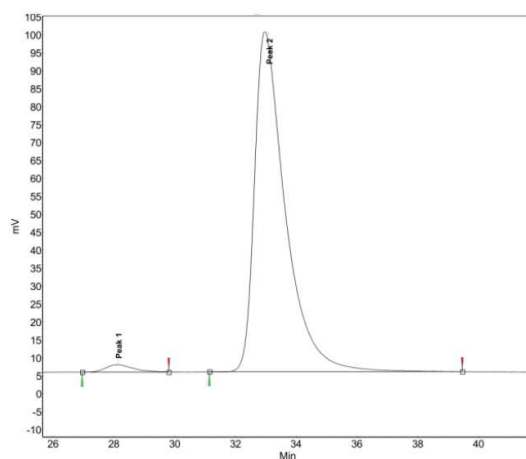
δ = 0.33 (s, 9 H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 1.53 (dq, J = 7.5, 4.1 Hz, 2 H), 3.16 (s, 3 H), 4.70 (t, J = 3.9 Hz, 1 H), 6.55 (m_c, 2 H), 7.46 (m_c, 2 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, benzene- d_6): δ = –0.3, 7.3, 27.8, 55.0, 67.5, 114.6, 121.9, 131.5, 164.2, 176.1.

To determine the enantiomeric excess, (*S*)-**201** was dissolved in THF (2 mL), HCl (1 M, 0.5 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 1 h before it was poured into water (10 mL) and was extracted with EtOAc (2 * 10 mL). The combined organic phases were washed with brine (15 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished 15.9 mg (95%) of the desilylated thiadiazoline (*S*)-**63c**. The NMR-spectroscopic data and the R_f -value were in accordance with

those presented in chapter F.2.3. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IA, *n*-hexane/2-propanol 9/1, flow rate: 1.5 mL/min), retention times: (*R*)-enantiomer 27.5 min, (*S*)-enantiomer 32.3 min, 94% *ee*.



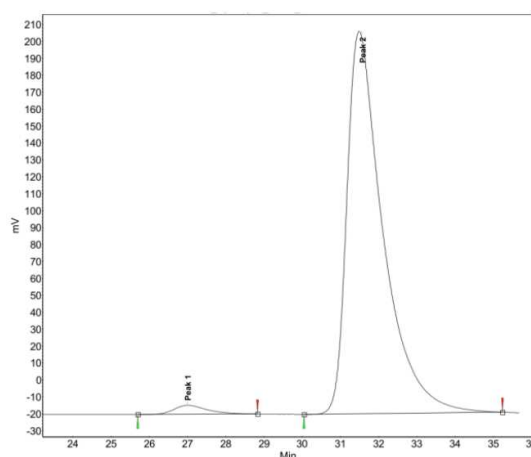
Modification, scheme 69: (*S*)-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide ((*S*)-**63c**, 14.3 mg, 56.3 μ mol) was dissolved in THF (1 mL), TMSCl (3.6 μ L, 3.1 mg, 28 μ mol) was added and the reaction mixture was stirred for 10 min at rt. BSTFA (22.2 μ L, 21.7 mg, 84.4 μ mol) was added and the solution was stirred for 16 h at rt. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and re-dissolved in THF (2 mL). HCl (1 M, 0.5 mL) was added and the solution was stirred for 1 h. The reaction mixture was poured into water (10 mL) and was extracted with EtOAc (2 * 10 mL). The combined organic phases were washed with brine (15 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished 13.5 mg (94%) of the desilylated starting material (*S*)-**63c**. The NMR-spectroscopic data and the *R_f*-value were in accordance with those presented in chapter F.2.3. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IA, *n*-hexane/2-propanol 9/1, flow rate: 1.5 mL/min), retention times: (*R*)-enantiomer 28.1 min, (*S*)-enantiomer 33.0 min, 96% *ee*.



Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	28.142	1.86	2.0	2.1	1.863
2	Peak 2	32.967	98.14	94.6	110.7	98.137
Total			100.00	96.7	112.8	100.000

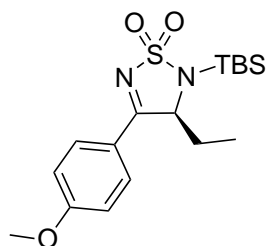
Modification (scheme 70): (*S*)-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide ((*S*)-**63c**, 10.0 mg, 39.4 μ mol) was dissolved in THF (1 mL), TMSCl (2.5 μ L, 2.1 mg, 20 μ mol) was added and the reaction mixture was stirred for 10 min at rt. BSA (14.4 μ L, 12.0 mg, 59.1 μ mol) was added and the solution was stirred for 16 h at rt. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, benzene- d_6 was added and the crude product was analyzed by ^1H -NMR-spectroscopy. The NMR data was in accordance with those presented above.

To determine the enantiomeric excess, (*S*)-**201** was dissolved in THF (2 mL), HCl (1 M, 0.5 mL) was added and the solution was stirred for 1 h. The reaction mixture was poured into water (10 mL) and was extracted with EtOAc (2 * 10 mL). The combined organic phases were washed with brine (15 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished 9.3 mg (93%) of the desilylated starting material (*S*)-**63c**. The NMR-spectroscopic data and the R_f -value were in accordance with those presented in chapter F.2.3. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IA, *n*-hexane/2-propanol 9/1, flow rate: 1.5 mL/min), retention times: (*R*)-enantiomer 27.0 min, (*S*)-enantiomer 31.5 min, 96% *ee*.



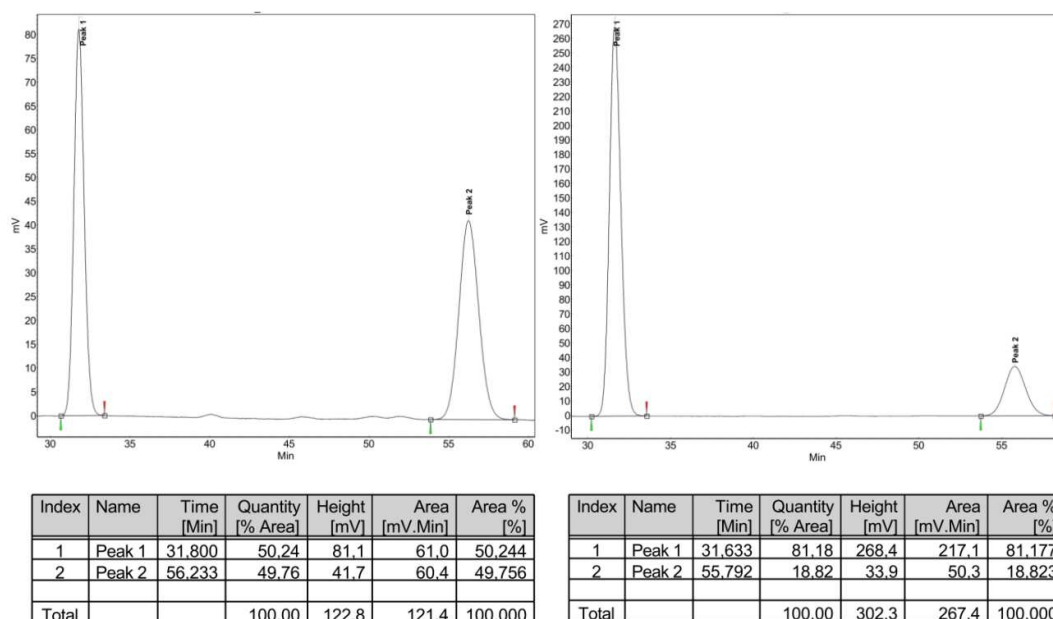
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	26.992	2.11	5.3	5.3	2.108
2	Peak 2	31.492	97.89	225.8	246.5	97.892
Total			100.00	231.1	251.8	100.000

(*S*)-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-5-(*tert*-butyldimethylsilyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide ((*S*)-208**, table 32, entry 6)**

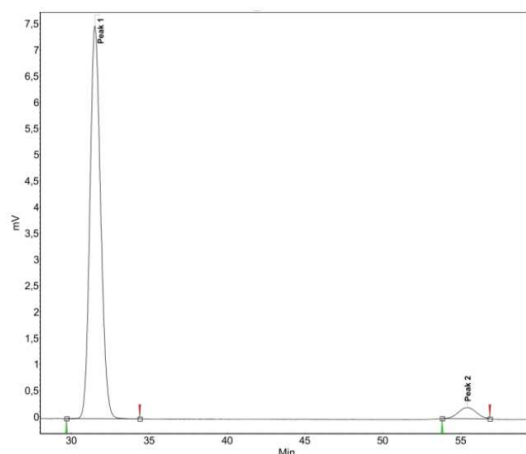


(*S*)-208****

(*S*)-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide ((*S*)-**63c**, 16.4 mg, 64.5 μ mol) was dissolved in dichloromethane (5 mL), TBSCl (4.9 mg, 33 μ mol) was added and the solution was stirred for 10 min. BMTBSA (**209**, 86.4 μ L, 74.2 mg, 0.258 mmol) was added and the solution was stirred for 72 h at rt. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 2:1) furnished 21.7 mg (91%) of the title compound (R_f = 0.29) as a colorless solid. – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.38 (s, 3 H), 0.50 (s, 3 H), 0.80 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 1.05 (s, 9 H), 1.95 (m_c, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 5.26 (dd, J = 4.4, 3.6 Hz, 1 H), 7.00 (m_c, 2 H), 7.88 (m_c, 2 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = –4.3, –3.4, 1.2, 7.5, 27.0, 28.0, 55.8, 68.5, 114.8, 121.4, 131.6, 164.5, 177.1. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{SSiH}^+$: 369.1663; found 369.1654. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2959, 2857, 1608, 1584, 1559, 1516, 1463, 1361, 1308, 1261, 1156, 1075, 1013, 965, 874, 830, 797, 770, 704, 676, 649, 592, 551, 499, 438, 402. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IC, *n*-hexane/2-propanol 7/3, flow rate: 0.7 mL/min), retention times: (*S*)-enantiomer 31.6 min, (*R*)-enantiomer 55.8 min, 62% *ee*.



Modification, table 32, entry 9: (*S*)-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide ((*S*)-**63c**, 10.8 mg, 42.5 μ mol) was dissolved in dichloromethane (1 mL), TBSCl (3.2 mg, 21 μ mol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (2.2 mg, 12 μ mol) were added and the solution was stirred for 10 min. BMTBSA (**209**, 42.5 μ L, 36.5 mg, 0.127 mmol) was added and the solution was stirred for 122 h at rt. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography furnished 12.6 mg (80%) of the title compound as a colorless solid. The NMR-spectroscopic data and the R_f -value were in accordance with those presented above. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IC, *n*-hexane/2-propanol 7/3, flow rate: 0.7 mL/min), retention times: (*S*)-enantiomer 31.5 min, (*R*)-enantiomer 55.4 min, 91% *ee*.



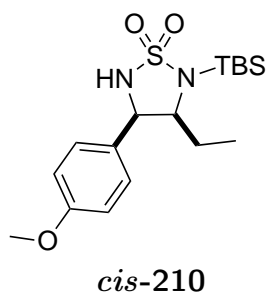
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	31.525	95.46	7.5	6.0	95.465
2	Peak 2	55.408	4.54	0.2	0.3	4.535
Total			100.00	7.7	6.2	100.000

F.2.14. Reduction of *N*-Silylated Thiadiazolines

Reduction of the TMS-protected Thiadiazoline **201** with PtO_2/H_2 :

4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (**63c**, 11.8 mg, 46.4 μmol) was TMS-protected with *N,O*-bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamide (18.3 μL , 17.9 mg, 69.6 μmol) and TMSCl (3.0 μL , 2.5 mg, 23 μmol) as described in section F.2.13. The conversion of this reaction was supposed to be complete furnishing 15.1 mg (46.4 μmol) of the crude TMS-protected thiadiazolin **201**, which was dissolved in THF (1 mL). Platinum(IV) oxide (1.1 mg, 4.6 μmol) was added and the reaction mixture was hydrogenated for 16 h at rt (1 atm H_2). The solvent was removed under reduced pressure furnishing 15.0 mg (100%) of the crude unprotected thiadiazolidine **43c**. The NMR-spectroscopic data as well as the R_f -value were in accordance with those presented in section F.2.4, $dr > 19:1$.

cis-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-5-(*tert*-butyldimethylsilyl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (*cis*-**210**, scheme 73):



cis-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-5-(*tert*-butyldimethylsilyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (*rac*-**208**, 5.7 mg, 15 μmol) was dissolved in THF (2 mL), LiBH_4 (1 M in Et_2O , 60 μL , 60 μmol) was added and the solution was stirred for 0.5 h. The reaction mixture was quenched by the careful addition of silica. The solvent was removed under reduced pressure

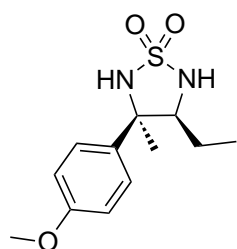
und the crude product was purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 2:1) furnishing 4.5 mg (79%) of the title compound ($R_f = 0.55$) as a colorless solid. – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.31$ (s, 3 H), 0.45 (s, 3 H), 0.47 (m_c , 3 H), 1.08 (s, 9 H), 1.50–1.74 (m, 2 H), 3.74 (dt, $J = 7.7$, 5.3 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 5.05 (dd, $J = 7.5$, 5.4 Hz, 1 H), 6.91 (m_c , 2 H), 7.25 (m_c , 2 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.3$, -3.5 , 11.3, 19.8, 23.9, 27.1, 55.5, 63.8, 67.5, 102.3, 114.4, 127.7, 159.9. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{SSiNa}^+$: 393.1650; found 393.1637.

F.2.15. Addition of Grignard-Reagents to *N*-Silylated Thiadiazolines

General Procedure for the Addition of Grignard-Reagents to 4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-5-(trimethylsilyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (201, table 33, GP 9):

4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazolin-1,1-dioxide **63c** (1.00 mmol) was TMS-protected with *N,O*-bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamide (1.50 mmol) and TMSCl (0.500 mmol) as described in section F.2.13. The crude TMS-protected thiadiazolin **201** was dissolved in THF (2.5 mL), the respective Grignard-reagent (2.00 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 3 h. The reaction was quenched by the dropwise addition of HCl (1 M). The reaction mixture was poured into water (25 mL), the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 * 25 mL) and the combined organic phases were washed with brine (50 mL) and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography.

((3*R*,4*S*)-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide ((3*R*,4*S*)-225a, table 33, entry 1):

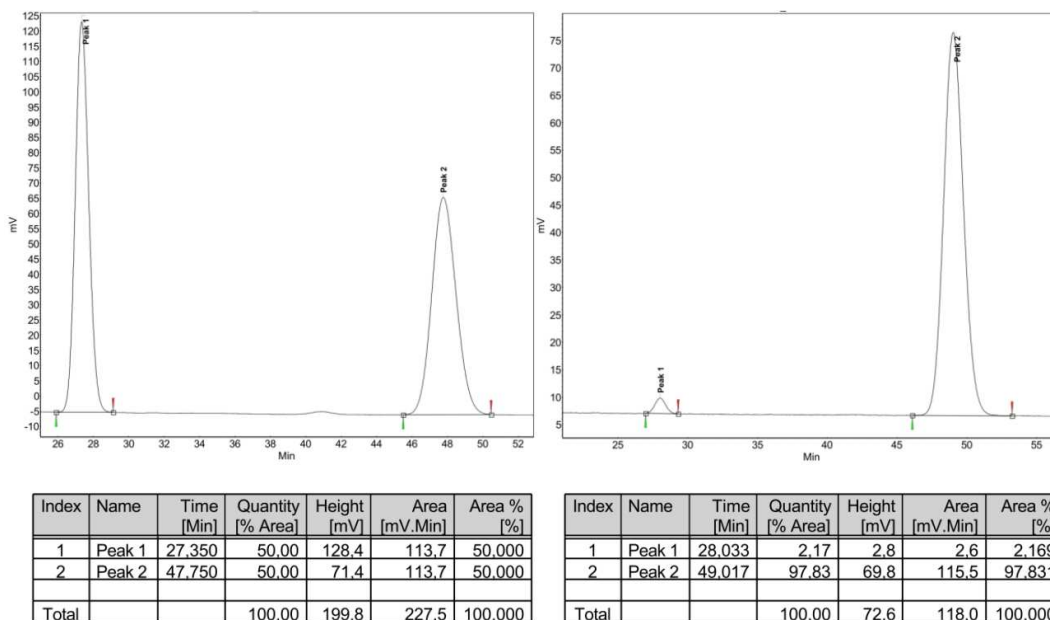


((3*R*,4*S*)-225a

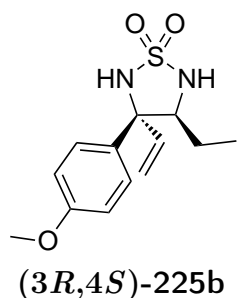
Prepared according to GP 9 from (*S*)-4-ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide ((*S*)-**63c**, 11.0 mg, 43.3 μmol), *N,O*-bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamide (17.0 μL , 16.7 mg, 65.0 μmol), TMSCl (2.8 μL , 2.4 mg, 22 μmol) and methylmagnesium iodide (1.9 M in Et_2O , 45.6 μL , 86.6 μmol). Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 2:1) furnished 10.5 mg (90%) of the title compound ($R_f = 0.21$) as a colorless solid, mp 65–67 °C. –

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.74$ (tdd, $J = 14.6$, 10.8, 7.1 Hz, 1 H), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.48 (m_c , 1 H), 1.78 (s, 3 H), 3.62 (td, $J = 10.8$, 3.2 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.11 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H), 4.49 (s, 1 H), 6.92 (m_c , 2 H), 7.40

(*m_c*, 2 H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 12.0, 23.5, 26.8, 55.5, 69.4, 70.0, 114.1, 128.1, 132.2, 159.4. – ESI (HR-MS) calcd. for C₁₂H₁₈N₂O₃SH⁺: 271.1111; found 271.1110. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IC, *n*-hexane/2-propanol 7/3, flow rate: 1.0 mL/min), retention times: (3*S*,4*R*)-enantiomer 28.0 min, (3*R*,4*S*)-enantiomer 49.0 min, 96% *ee*.



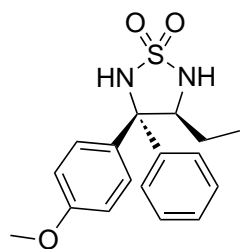
(3*R*,4*S*)-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-vinyl-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide ((3*R*,4*S*)-225b, table 33, entry 2):



Prepared according to GP 9 from (*S*)-4-ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide ((*S*)-63c, 10.8 mg, 42.5 μmol), *N,O*-bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamide (16.7 μL, 16.4 mg, 63.8 μmol), TMSCl (2.7 μL, 2.3 mg, 21 μmol) and vinylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 85.0 μL, 85.0 μmol). Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished 10.8 mg (90%) of the title compound (*R_f* = 0.53) as a colorless solid. – [α]_D²¹ = –21.7 (c 0.28, THF). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.83–1.01 (m, 4 H), 1.41–1.53 (m, 1 H), 3.77–3.85 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.20 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H), 4.61 (s, 1 H), 5.44–5.52 (m, 2 H), 6.25 (dd, *J* = 17.3, 10.7 Hz, 1 H), 6.92 (*m_c*, 2 H), 7.39 (*m_c*, 2 H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 11.8, 23.5, 55.5, 68.4, 73.9, 114.0, 118.4, 128.8, 130.0, 139.1, 159.5. – IR (neat): ν̃ = 2960, 2857, 1608, 1584, 1559, 1516, 1463, 1360, 1308, 1260, 1156, 1075, 1013, 965, 874, 797, 705, 676, 650, 603, 551, 499, 438, 400. – ESI (HR-MS) calcd. for C₁₃H₁₈N₂O₃SN⁺: 305.0930;

found 305.0931. HPLC-separation wasn't successful (IA-, IB- and IC-column) in n-hexane/2-propanol, n-hexane/2-propanol/HOAc and n-hexane/chloroform.

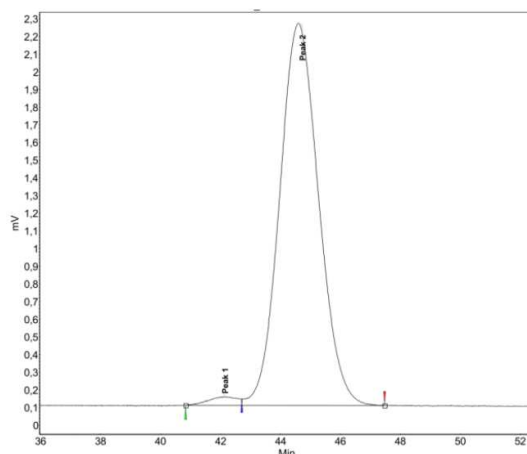
(3*R*,4*S*)-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide ((3*R*,4*S*)-225c, table 33, entry 3):



(3*R*,4*S*)-225c

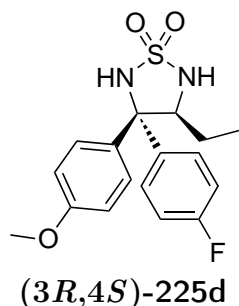
Prepared according to GP 9 from (*S*)-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide ((*S*)-63c, 11.0 mg, 43.3 μ mol), *N,O*-bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamide (17.0 μ L, 16.7 mg, 65.0 μ mol), TMS-Cl (2.8 μ L, 2.4 mg, 22 μ mol) and phenylmagnesium bromide (1.4 M in Et₂O, 86.6 μ mol, 61.8 μ L). Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1) furnished 12.7 mg (88%) of the title compound (*R*_f = 0.60) as a colorless solid. – $[\alpha]_D^{21} = -124.3$ (c 0.23, THF).

– ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (m_c, 1 H), 1.10 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.83 (m_c, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 4.13 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H), 4.46 (td, *J* = 11.1, 2.5 Hz, 1 H), 4.69 (s, 1 H), 6.85 (m_c, 2 H), 7.23–7.39 (m, 7 H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 12.0, 24.4, 55.4, 66.7, 76.6, 113.7, 127.1, 128.9, 129.2, 129.7, 132.1, 142.0, 159.3. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2927, 2850, 1609, 1510, 1454, 1380, 1330, 1298, 1251, 1160, 1029, 976, 831, 803, 770, 749, 696, 576, 538, 429. – ESI (HR-MS) calcd. for C₁₇H₂₀N₂O₃SNa⁺: 355.1087; found 355.1082. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IC, *n*-hexane/2-propanol 7/3, flow rate: 1.0 mL/min), retention times: (3*S*,4*R*)-enantiomer 42.1 min, (3*R*,4*S*)-enantiomer 44.6 min, 96% *ee*.

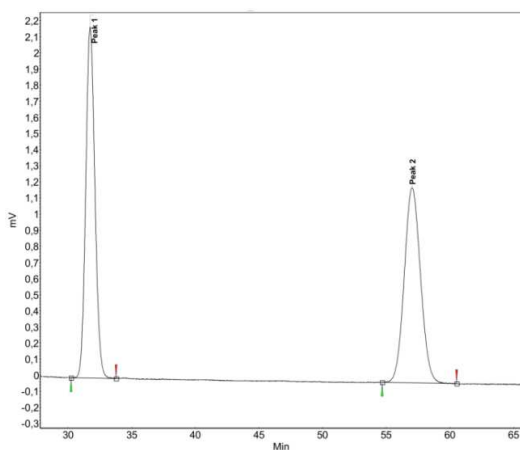


Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	42.133	1.63	0.0	0.1	1.629
2	Peak 2	44.592	98.37	2.2	3.2	98.371
Total			100.00	2.2	3.3	100.000

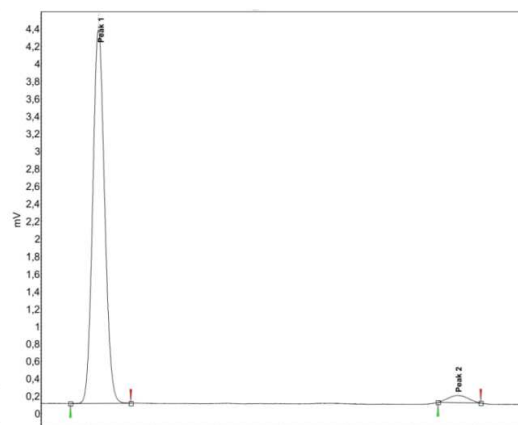
(3*R*,4*S*)-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-(4-fluorophenyl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide ((3*R*,4*S*)-225d, table 33, entry 4):



Prepared according to GP 9 from (*S*)-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide ((*S*)-63c, 19.5 mg, 76.8 μ mol), *N,O*-bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamide (30.1 μ L, 29.6 mg, 0.115 mmol), TMS-Cl (4.9 μ L, 4.2 mg, 39 μ mol) and 4-fluorophenylmagnesium bromide (0.7 M in Et₂O, 219 μ L, 0.154 mmol). Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 2:1) furnished 14.8 mg (55%) of the title compound (*R_f* = 0.21) as a slightly yellow solid. – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (m_c, 1 H), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.77 (m_c, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 4.20 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H), 4.40 (td, *J* = 10.9, 2.5 Hz, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 6.85 (m_c, 2 H), 7.07 (m_c, 2 H), 7.22 (m_c, 2 H), 7.30 (m_c, 2 H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 11.9, 24.2, 55.4, 66.9, 76.0, 113.8, 116.2 (d, *J* = 21.5 Hz), 129.1 (d, *J* = 8.2 Hz), 129.5, 131.8, 137.9 (d, *J* = 3.1 Hz), 159.4, 162.6 (d, *J* = 249.3 Hz). – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2969, 2936, 2841, 1699, 1606, 1508, 1460, 1379, 1335, 1299, 1250, 1160, 1030, 977, 831, 748, 682, 634, 564, 514, 437. – ESI (HR-MS) calcd. for C₁₇H₁₉FN₂O₃SN⁺: 373.0993; found 373.0988. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IC, *n*-hexane/2-propanol 7/3, flow rate: 1.0 mL/min), retention times: (3*R*,4*S*)-enantiomer 30.8 min, (3*S*,4*R*)-enantiomer 58.7 min, 94% *ee*.

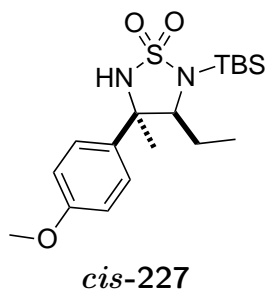


Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	31.733	50.24	2.2	1.8	50.244
2	Peak 2	57.017	49.76	1.2	1.8	49.756
Total			100.00	3.4	3.6	100.000



Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	30.808	96.86	4.3	4.6	96.858
2	Peak 2	58.708	3.14	0.1	0.1	3.142
Total			100.00	4.4	4.7	100.000

***cis*-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-5-(*tert*-butyldimethylsilyl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide (*cis*-227, scheme 82):**



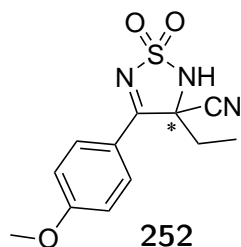
cis-4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-5-(*tert*-butyldimethylsilyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide (**208**, 14.4 mg, 39.1 μ mol) was dissolved in THF (1 mL). Methylmagnesium iodide (1.9 M in Et₂O, 30.9 μ L, 58.7 μ mol) was added and the reaction mixture was stirred for 3 h at rt. The reaction was quenched by the careful addition of silica. The solvent was removed under reduced pressure, flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 2:1) furnished 12.5 mg (83%) of the title compound (R_f = 0.49) as a colorless solid. – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.37 (s, 3 H), 0.39 (s, 3 H), 0.57 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.08 (s, 9 H), 1.50–1.59 (m, 2 H), 1.83 (s, 3 H), 3.66 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 4.49 (s, 1 H), 6.89 (m_c, 2 H), 7.25 (m_c, 2 H). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = –3.7, –3.6, 11.2, 19.8, 26.4, 27.1, 30.1, 55.5, 67.7, 73.1, 114.2, 126.7, 133.1, 159.2.

F.2.16. Addition of Cyanide to Thiadiazoles

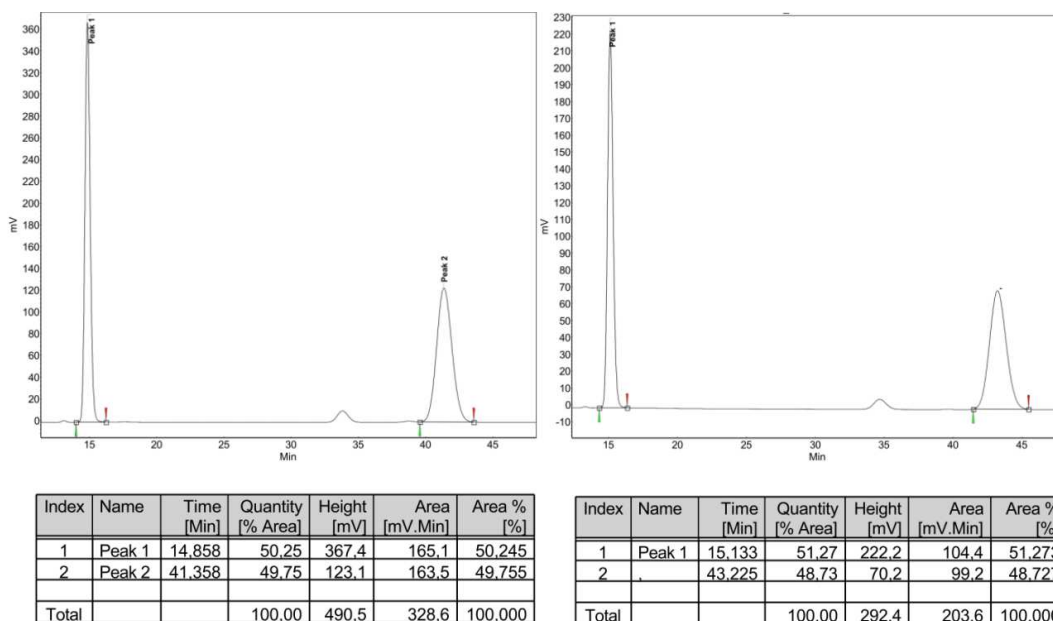
General Procedure for the Addition of Cyanide to 4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (52c**) according to Feng et al. (table 35, GP 10):**^[286]

Titanium(IV) isopropoxide was added to a suspension of cinchonine and the respective diol in toluene. The mixture was stirred for 1 h at 40 °C before it was cooled to –20 °C. 4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (**52c**), TMSCN and — in some cases — 2-propanol were added and the reaction mixture was stirred for the given time at this temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography.

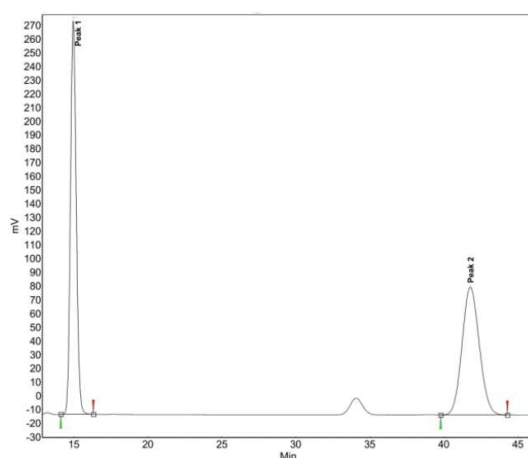
4-Cyano-4-ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazoline-1,1-dioxide
(**252**, table 35, entry 1):



Prepared according to GP 10 from 4-ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (**52c**, 76.1 mg, 0.300 mmol), titanium(IV) isopropoxide (10.6 μ L, 10.2 mg, 36.0 μ mol), cinchonine (8.8 mg, 30 μ mol), (*S*)-binaphthol (10.3 mg, 36.0 μ mol), TMS-CN (48.2 μ L, 35.7 mg, 0.360 mmol) and 2-propanol (27.7 μ L, 21.6 mg, 0.360 mmol) in toluene (1.5 mL) at rt. Flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 2:1) furnished 42.3 mg (51%) of the title compound (R_f = 0.20) as a slightly yellow solid. – ^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6): δ = 1.04 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 2.38 (dq, J = 14.6, 7.3 Hz, 1 H), 2.55 (dq, J = 14.7, 7.3 Hz, 1 H), 2.88 (bs, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 7.23 (m_c, 2 H), 8.28 (m_c, 2 H). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, acetone- d_6): δ = 8.2, 33.5, 56.4, 66.6, 116.1, 117.5, 119.7, 133.5, 166.5, 170.8. – ESI (HR-MS) calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{SNa}^+$: 302.0570; found 302.0564. – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3262, 2978, 2937, 2846, 1605, 1544, 1511, 1457, 1429, 1318, 1266, 1177, 1149, 1007, 956, 863, 826, 786, 739, 707, 676, 622, 599, 536, 484, 406. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IC, *n*-hexane/2-propanol 7/3, flow rate: 1.0 mL/min), retention times: first enantiomer 15.1 min, second enantiomer 43.2 min, 3% *ee*.

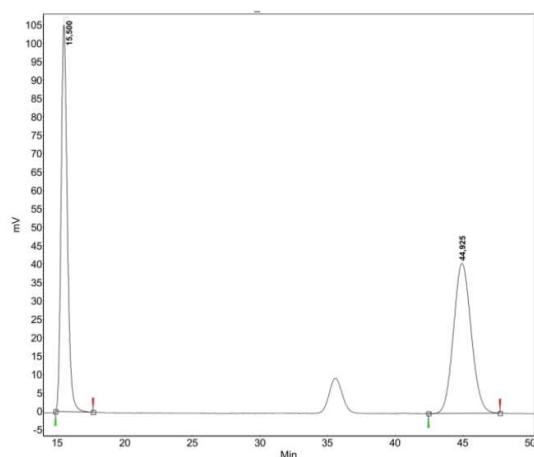


Modification (table 35, entry 2): Prepared according to GP 10 from 4-ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (**52c**, 70.0 mg, 0.277 mmol), titanium(IV) isopropoxide (9.8 μ L, 9.5 mg, 33 μ mol), cinchonine (9.8 mg, 33 μ mol), (*S*)-binaphthol (9.5 mg, 33 μ mol), TMSCN (44.6 μ L, 33.0 mg, 0.333 mmol) and 2-propanol (25.7 μ L, 20.0 mg, 0.333 mmol) in toluene (1.5 mL). Flash column chromatography furnished 62.6 mg (81%) of the title compound as a slightly yellow solid. – The NMR-spectra as well as the R_f -value were in accordance with those presented above. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IC, *n*-hexane/2-propanol 7/3, flow rate: 1.0 mL/min), retention times: first enantiomer 15.0 min, second enantiomer 41.8 min, 1% *ee*.



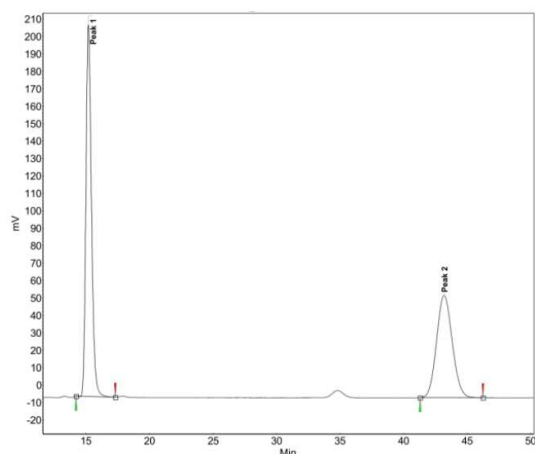
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	14.950	50.75	286.2	129.3	50.747
2	Peak 2	41.775	49.25	93.0	125.5	49.253
Total			100.00	379.3	254.9	100.000

Modification (table 35, entry 3): Prepared according to GP 10 from 4-ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (**52c**, 20.0 mg, 79.3 μ mol), titanium(IV) isopropoxide (4.7 μ L, 4.5 mg, 16 μ mol), cinchonine (4.7 mg, 16 μ mol), 3,3'-di(naphthalen-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-2,2'-diol (**248**, 7.0 mg, 16 μ mol), TMSCN (12.8 μ L, 9.44 mg, 95.2 μ mol) and 2-propanol (7.3 μ L, 5.7 mg, 95 μ mol) in toluene (1.8 mL). Flash column chromatography furnished 22.0 mg (99%) of the title compound as a slightly yellow solid. – The NMR-spectra as well as the R_f -value were in accordance with those presented above. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IC, *n*-hexane/2-propanol 7/3, flow rate: 1.0 mL/min), retention times: first enantiomer 15.5 min, second enantiomer 44.9 min, 5% *ee*.



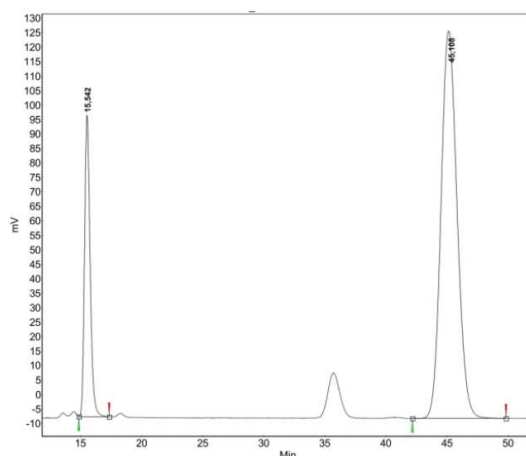
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
2	UNKNOWN	15.500	47.48	105.0	55.9	47.479
1	UNKNOWN	44.925	52.52	40.7	61.8	52.521
Total			100.00	145.7	117.6	100.000

Modification (table 35, entry 4): Prepared according to GP 10 from 4-ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (**52c**, 20.0 mg, 79.3 μmol), titanium(IV) isopropoxide (4.7 μL , 4.5 mg, 16 μmol), cinchonine (4.7 mg, 16 μmol), 3,3'-di(naphthalen-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-2,2'-diol (**254**, 7.0 mg, 16 μmol) and TMSCN (12.8 μL , 9.44 mg, 95.2 μmol) in toluene (1.8 mL). Flash column chromatography furnished 21.0 mg (95%) of the title compound as a slightly yellow solid. – The NMR-spectra as well as the R_f -value were in accordance with those presented above. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IC, *n*-hexane/2-propanol 7/3, flow rate: 1.0 mL/min), retention times: first enantiomer 15.2 min, second enantiomer 43.2 min, 12% *ee*.



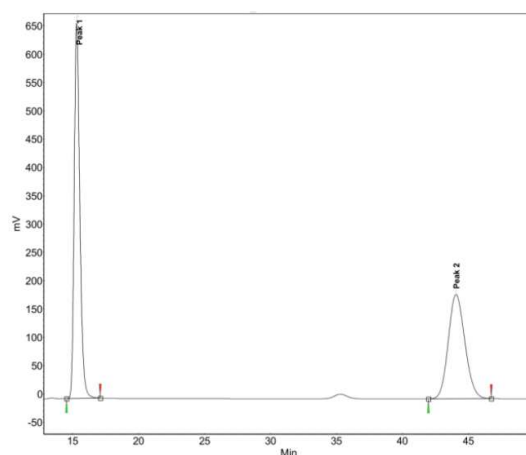
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	15.192	56.20	213.1	107.3	56.203
2	Peak 2	43.167	43.80	58.7	83.6	43.797
Total			100.00	271.8	190.9	100.000

Modification (table 35, entry 5): Prepared according to GP 10 from 4-ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (**52c**, 40.0 mg, 0.159 mmol), titanium(IV) isopropoxide (9.3 μ L, 9.1 mg, 32 μ mol), cinchonine (9.4 mg, 32 μ mol), (*S*)-3,3'-di(naphthalen-2-yl)-2,2'-binaphthol (**255**, 17.1 mg, 31.8 μ mol) and TMSCN (25.7 μ L, 18.9 mg, 0.191 μ mol) in toluene (3.6 mL). Flash column chromatography furnished 41.0 mg (92%) of the title compound as a slightly yellow solid. – The NMR-spectra as well as the R_f -value were in accordance with those presented above. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IC, *n*-hexane/2-propanol 7/3, flow rate: 1.0 mL/min), retention times: first enantiomer 15.5 min, second enantiomer 45.1 min, 57% *ee*.



Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	15.542	21.28	104.0	54.9	21.277
2	UNKNOWN	45.108	78.72	133.8	203.2	78.723
Total			100.00	237.8	258.1	100.000

Modification (table 35, entry 5): Prepared according to GP 10 from 4-ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (**52c**, 40.0 mg, 0.159 mmol), titanium(IV) isopropoxide (9.3 μ L, 9.0 mg, 32 μ mol), cinchonine (9.4 mg, 32 μ mol), (*S*)-3,3'-di(naphthalen-1-yl)-2,2'-binaphthol (**256**, 17.1 mg, 31.8 μ mol) and TMSCN (25.7 μ L, 18.9 mg, 0.191 μ mol) in toluene (3.6 mL). Flash column chromatography furnished 43.0 mg (97%) of the title compound as a slightly yellow solid. – The NMR-spectra as well as the R_f -value were in accordance with those presented above. – The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (Chiralpak IC, *n*-hexane/2-propanol 7/3, flow rate: 1.0 mL/min), retention times: first enantiomer 15.3 min, second enantiomer 44.1 min, 10% *ee*.



Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	15.317	55.06	662.5	327.5	55.060
2	Peak 2	44.050	44.94	183.5	267.3	44.940
Total			100.00	846.0	594.8	100.000

Racemic cyanation of 52c: 4-Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide (**52c**, 26.4 mg, 0.105 mmol) was dissolved in DMF (6 mL). Sodium cyanide (6.2 mg, 0.13 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 26 h at rt. In the closed hood (possible HCN generation), HCl (1 M) was added dropwise until the pH value of the solution reached 3. The reaction mixture was poured into water (15 mL) and was extracted with EtOAc (2 * 20 mL). The combined organic phases were washed with brine (30 mL) and dried over Na₂SO₄. Flash column chromatography furnished 10.7 mg (37%) of the title compound as a slightly yellow solid. – The NMR-spectra as well as the *R_f*-value were in accordance with those presented above.

G. Literaturverzeichnis

- [1] Verband der chemischen Industrie e.V., *Chemiewirtschaft in Zahlen 2012*, **15.07.2013**. www.vci.de/Services/Publikationen/Broschueren-Faltblaetter/\discretionary-Seiten/Chemiewirtschaft-in-Zahlen_2012.aspx.
- [2] I. Kola, J. Landis, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2004**, *3*, 711–716.
- [3] J. Popp, K. Pető, J. Nagy, *Agronomy for Sustainable Development* **2013**, *33*, 243–255.
- [4] F. Wöhler, *Ann. Pogg.* **1828**, *12*, 253.
- [5] E. J. Corey, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 469–479; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 455–465.
- [6] E. J. Corey, *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 111–133.
- [7] E. J. Ariens, *E. J. Clin. Pharmacol.* **1984**, *26*, 663–668.
- [8] S. Jeon, M. Kim, H.-K. Han, W. Lee, *Arch. Pharmacol Res.* **2010**, *33*, 1419–1423.
- [9] J. P. Bantle, J. H. Oppenheimer, H. L. Schwartz, D. B. Hunninghake, J. L. Probstfield, R. F. Hanson, *Metabolism* **1981**, *30*, 63–66.
- [10] Z. Li-Böhmer, *Die Asymmetrische Reduktion von Diimininen: Ein neuer Zugang zu enantiomerenreinen vicinalen Diaminen*, Sierke Verlag, Göttingen, **2008**, p. 63.
- [11] D. Lucet, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2724–2772; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580–2627.
- [12] N. J. Wheate, S. Walker, G. E. Craig, R. Oun, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 8113–8127.
- [13] S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562–7563.
- [14] J. K. Whitesell, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581–1590.
- [15] T. Mukaiyama, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4111–4119.
- [16] A. Noble, J. C. Anderson, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2887–2939.
- [17] H. Sasai, T. Suzuki, S. Arai, T. Arai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418–4420.

- [18] H. Sasai, T. Suzuki, N. Itoh, K. Tanaka, T. Date, K. Okamura, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10372–10373.
- [19] H. Adams, J. C. Anderson, S. Peace, A. M. K. Pennell, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9932–9934.
- [20] K.-i. Yamada, S. Harwood, H. Gröger, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3713–3715; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3504–3506.
- [21] X. Wang, Y.-F. Chen, L.-F. Niu, P.-F. Xu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3310–3313.
- [22] J. C. Anderson, G. J. Stepney, M. R. Mills, L. R. Horsfall, A. J. Blake, W. Lewis, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1961–1971.
- [23] F. Cardona, A. Goti, *Nature Chem.* **2009**, *1*, 269–275.
- [24] J. Streuff, C. H. Hövelmann, M. Nieger, K. Muñiz, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14586–14587.
- [25] G. L. J. Bar, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7308–7309.
- [26] K. Muñiz, C. H. Hövelmann, J. Streuff, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *130*, 763–773.
- [27] J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 163–166.
- [28] H. Du, B. Zhao, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 762–763.
- [29] H. Du, W. Yuan, B. Zhao, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11688–11689.
- [30] G. Li, H.-X. Wei, S. H. Kim, M. D. Carducci, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4407–4410; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4277–4280.
- [31] J.-E. Backvall, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1977**, 413–414.
- [32] G. E. Ham, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3052–3055.
- [33] M. Meguro, N. Asao, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7395–7398.
- [34] M. Hayashi, K. Ono, H. Hoshimi, N. Oguni, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1994**, 2699–2700.
- [35] Z. Li, M. Fernández, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1611–1613.
- [36] L. E. Martinez, J. L. Leighton, D. H. Carsten, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5897–5898.
- [37] G. P. Iacobini, D. W. Porter, M. Shipman, *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 9852–9854.

- [38] L. D. Quin, J. Tyrell, *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals*, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, p. 2.
- [39] H. Kiyota, *Topics in Heterocyclic Chemistry: Marine Natural Products*, Springer, Berlin, **2006**, p. IX.
- [40] F. Wöhler, J. Liebig, *Ann. Pharm.* **1838**, *26*, 241–336.
- [41] G. Brugnatelli, *G. Fis. Chim.* **1818**, 117–129.
- [42] S. Lenzen, U. Panten, *Diabetologia* **1988**, *31*, 337–342.
- [43] R. Dua, S. Shrivastava, S. K. Sonwane, S. K. Srivastava, *Advan. Biol. Res.* **2011**, *5*, 120–144.
- [44] M. Bahadir, H. Parlar, M. Spiteller, *Springer Umweltlexikon*, Springer, Berlin, **2000**, p. 161.
- [45] R. Dua, S. Shrivastava, S. K. Sonwane, S. K. Srivastava, *Adv. Biol. Res.* **2011**, *5*, 120–144.
- [46] A. R. Katritzky, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2125–2126.
- [47] A. T. Balaban, D. C. Oniciu, A. R. Katritzky, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777–2812.
- [48] W. H. Powell, *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 409–416.
- [49] J.-Y. Winum, A. Scozzafava, J.-L. Montero, C. T. Supuran, *Med. Res. Rev.* **2006**, *26*, 767–792.
- [50] A. B. Reitz, G. R. Smith, M. H. Parker, *Expert Opin. Ther. Patents* **2009**, *19*, 1449–1453.
- [51] J. D. Katz, J. P. Jewell, D. J. Guerin, J. Lim, C. J. Dinsmore, S. V. Deshmukh, B.-S. Pan, C. G. Marshall, W. Lu, M. D. Altman, W. K. Dahlberg, L. Davis, D. Falcone, A. E. Gabarda, G. Hang, H. Hatch, R. Holmes, K. Kunii, K. J. Lumb, B. Lutterbach, R. Mathvink, N. Nazef, S. B. Patel, X. Qu, J. F. Reilly, K. W. Rickert, C. Rosenstein, S. M. Soisson, K. B. Spencer, A. A. Szewczak, D. Walker, W. Wang, J. Young, Q. Zeng, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4092–4108.
- [52] T. Sparey, D. Beher, J. Best, M. Biba, J. L. Castro, E. Clarke, J. Hannam, T. Harrison, H. Lewis, A. Madin, M. Shearman, B. Sohal, N. Tsou, C. Welch, J. Wrigley, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4212–4216.

- [53] A. Spaltenstein, M. R. Almond, W. J. Bock, D. G. Cleary, E. S. Furfine, R. J. Hazen, W. M. Kazmierski, F. G. Salituro, R. D. Tung, L. L. Wright, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1159–1162.
- [54] D. R. Davies, *Annu. Rev. Biophys. Biophysic. Chem.* **1990**, *19*, 189–215.
- [55] A. C. Palmer, R. Kishony, *Nat. Rev. Genet.* **2013**, *14*, 243–248.
- [56] S. J. Kim, H. B. Park, J. S. Lee, N. H. Jo, K. H. Yoo, D. Baek, B.-W. Kang, J.-H. Cho, C.-H. Oh, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 1176–1183.
- [57] K. C. Nicolaou, D. A. Longbottom, S. A. Snyder, A. Z. Nalbanadian, X. Huang, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4022–4026; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3866–3870.
- [58] J. Hannam, T. Harrison, F. Heath, A. Madin, K. Merchant, *Synlett* **2006**, 833–836.
- [59] I. I. W. Kim, S.-H. Jung, *Arch. Pharm. Res.* **2002**, *25*, 421–427.
- [60] Z. Regaïnia, M. Abdaoui, N.-E. Aouf, G. Dewynter, J.-L. Montero, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 381–387.
- [61] B. Wang, H. Du, Y. Shi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8348–8351; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8224–8227.
- [62] K. Muñiz, C. Martínez, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2168–2174.
- [63] R. G. Cornwall, B. Zhao, Y. Shi, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 796–799.
- [64] J. B. Wright, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1905–1909.
- [65] S. V. Pansare, A. N. Rai, S. N. Kate, *Synlett* **1998**, 623–624.
- [66] W. C. Lumma, P. S. Anderson, J. J. Baldwin, W. A. Bolhofer, S. F. Britcher, B. V. Clineschmidt, G. H. Denny, C. N. Habecker, J. M. Hirshfield, *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 207–210.
- [67] A. A. Algieri, G. M. Luke, R. T. Standridge, M. Brown, R. A. Partyka, R. R. Crenshaw, *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 210–212.
- [68] J. Pei, T. Lei, Y. Mo, J. Sun, M. Li, W. C. **2014**, CN102633709.
- [69] H. K. Vorreither, E. Ziegler, *Monatsh. Chem.* **1965**, *96*, 216–219.
- [70] W. Ren, Y. Xia, S.-J. Ji, Y. Zhang, X. Wan, J. Zhao, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1841–1844.
- [71] S. Chen, Z. Liu, E. Shi, L. Chen, W. Wei, H. Li, Y. Cheng, X. Wan, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2274–2277.

- [72] X.-F. Zhao, C. Zhang, *Synthesis* **2007**, 551–557.
- [73] T. Sun, G. Hou, M. Ma, X. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 253–256.
- [74] H. Stetter, G. Daembkes, *Synthesis* **1977**, 403–404.
- [75] C. Schüttler, *Flexible Zugänge zu 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxiden und deren stereoselektive Hydrierung*, Diplomarbeit, Philipps-Universität Marburg, **2010**.
- [76] F. A. Davis, M. A. Giangiodano, W. E. Starner, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3957–3960.
- [77] S. V. Pansare, M. G. Malusare, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2859–2862.
- [78] K. Uoto, Y. Sugimoto, H. Naito, M. Miyazaki, K. Yoshida, M. Aonuma **2012**, JP 2012036181.
- [79] R. McDonald, S. Stahl, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 5661–5664; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5529–5532.
- [80] C. Schüttler, Z. Li-Böhmer, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Org. Lett.* **2013**, 15, 800–803.
- [81] M. Becke-Goehring, G. Wunsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, 618, 43–52.
- [82] H. C. Brown, R. B. Johannesen, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 2934–2938.
- [83] N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4916–4917.
- [84] H. Meerwein, R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1925**, 444, 221–238.
- [85] A. Verley, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1925**, 37, 537.
- [86] W. Ponndorf, *Angew. Chem.* **1926**, 39, 138–143.
- [87] G. Zassinovich, G. Mestroni, S. Gladiali, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1051–1069.
- [88] K.-J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 297–300; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 285–288.
- [89] J. S. M. Samec, J.-E. Backvall, P. G. Andersson, P. Brandt, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 237–248.
- [90] R. V. Oppenauer, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1937**, 56, 137–144.
- [91] K. Wagner, *Angew. Chem.* **1970**, 82, 73–77; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1970**, 9, 50–54.
- [92] A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2521–2522.

- [93] C. H. Bartholomew, P. K. Agrawal, J. R. Katzer, *Sulfur Poisoning of Metals*, Vol. Volume 31, H. Eley, D. D. ans Pines, P. B. Weisz (Eds.), Academic Press, **1982**, pp. 135–242.
- [94] X. Li, X. Wu, W. Chen, F. E. Hancock, F. King, J. Xiao, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3321–3324.
- [95] T. Thorpe, J. Blacker, S. M. Brown, C. Bubert, J. Crosby, S. Fitzjohn, J. P. Muxworthy, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4041–4043.
- [96] H.-K. Lee, S. Kang, E. B. Choi, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5454–5460.
- [97] J. Han, S. Kang, H.-K. Lee, *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 4004–4006.
- [98] S. A. Lee, S. H. Kwak, K.-I. Lee, *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 2372–2374.
- [99] S. Kang, J. Han, E. S. Lee, E. B. Choi, H.-K. Lee, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4184–4187.
- [100] S. L. Aimone, J. A. Caram, M. V. Mirífico, E. J. Vasini, *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, *13*, 272–282.
- [101] M. V. Mirífico, J. A. Caram, O. E. Piro, E. J. Vasini, *J. Phys. Org. Chem.* **2007**, *20*, 1081–1087.
- [102] H. Buschmann, H.-D. Scharf, N. Hoffmann, M. W. Plath, J. Runsink, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5367–5373.
- [103] H. Buschmann, H.-D. Scharf, N. Hoffmann, P. Esser, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 480–518; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 477–515.
- [104] D. Heller, H.-J. Drexler, J. You, W. Baumann, K. Drauz, H.-P. Krimmer, A. Börner, *Chemistry – Eur. J.* **2002**, *8*, 5196–5202.
- [105] M. V. Mirifico, E. J. Vasini, J. E. Sicre, *Int. J. Chem. Kinet.* **1991**, *23*, 197–202.
- [106] J. A. Caram, M. V. Mirífico, S. L. Aimone, E. J. Vasini, *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 1564–1571.
- [107] J. A. Caram, M. V. Mirífico, E. J. Vasini, *Electrochim. Acta* **1994**, *39*, 939–945.
- [108] M. V. Mirífico, J. A. Caram, E. J. Vasini, J. E. Sicre, *J. Phys. Org. Chem.* **1993**, *6*, 341–346.
- [109] E. E. Castellano, O. E. Piro, J. A. Caram, M. V. Mirifico, S. L. Aimone, E. J. Vasini, M. D. Glossman, *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 91–100.

- [110] K. Murata, K. Okano, M. Miyagi, H. Iwane, R. Noyori, T. Ikariya, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1119–1121.
- [111] P. A. Dub, T. Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2604–2619.
- [112] R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97–102.
- [113] J. B. Aberg, J. S. M. Samec, J.-E. Bäckvall, *Chem. Comm.* **2006**, 2771–2773.
- [114] M. Yamakawa, I. Yamada, R. Noyori, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2900–2903; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2818–2821.
- [115] J. Václavík, P. Šot, B. Vilhanová, J. Pecháček, M. Kuzma, P. Kačer, *Molecules* **2013**, *18*, 6804–6828.
- [116] I. Yamada, R. Noyori, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3425–3427.
- [117] S. H. Kwak, S. A. Lee, K.-I. Lee, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 800–804.
- [118] H. C. Brown, E. J. Mead, B. C. Subba Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6209–6213.
- [119] R. E. Davis, J. A. Gottbrath, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 895–898.
- [120] J. A. Marshall, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 421–423.
- [121] G. W. Gribble, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 395–404.
- [122] S. Suzuki, K. Nakazono, T. Takata, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 712–715.
- [123] S. Gomez, J. Peters, T. Maschmeyer, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1037–1057.
- [124] A. F. Abdel-Magid, S. J. Mehrman, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 971–1031.
- [125] T. Gross, A. M. Seayad, M. Ahmad, M. Beller, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2055–2058.
- [126] F. Nerozzi, *Platinum Metals Rev.* **2012**, *56*, 236–241.
- [127] A. Heinen, J. Peters, H. van Bakkum, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2501–2506.
- [128] B. Török, G. K. S. Prakash, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 165–168.
- [129] A. Alexakis, S. Gille, F. Prian, S. Rosset, K. Ditrach, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1449–1451.
- [130] H. C. Brown, B. C. Subba Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5694–5695.
- [131] E. R. Burkhardt, K. Matos, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2617–2650.
- [132] M. Potyten, K. V. B. Josyula, M. Schuck, S. Lu, P. Gao, C. Hewitt, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 210–214.

- [133] A. Pelter, R. M. Rosser, S. Mills, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 717–720.
- [134] Z. Han, D. Krishnamurthy, C. H. Senanayake, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 327–333.
- [135] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry. Part B: Reactions and Synthesis*, Springer, New York, **2007**, p. 340.
- [136] R. O. Hutchins, K. Learn, B. Nazer, D. Pytlewski, A. Pelter, *Org. Prep. Proced. Int.* **1984**, *16*, 335–372.
- [137] G. L. Larson, J. L. Fry, *Ionic and Organometallic-Catalyzed Organosilane Reductions*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, **2009**.
- [138] Y. Nagai, *Org. Prep. Proced. Int.* **1980**, *12*, 13–48.
- [139] C. T. West, S. J. Donnelly, D. A. Kooistra, M. P. Doyle, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2675–2681.
- [140] M. Hojo, M. Hojo, Y. Inoue, S. Tanimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 2588–2592.
- [141] C. F. Lane, *Synthesis* **1975**, *1975*, 135–146.
- [142] R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897–2904.
- [143] B. C. Ranu, *Synlett* **1993**, 885–892.
- [144] E. R. H. Walker, *Chem. Soc. Rev.* **1976**, *5*, 23–50.
- [145] W. J. Gensler, F. Johnson, A. D. B. Sloan, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6074–6081.
- [146] B. C. Ranu, M. K. Basu, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3243–3246.
- [147] H. I. Schlesinger, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 3429–3435.
- [148] H. C. Brown, Y. M. Choi, S. Narasimhan, *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 3657–3661.
- [149] A. Ambrogelly, S. Palioura, D. Soll, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 29–35.
- [150] A. Viso, R. Fernández de la Pradilla, M. Tortosa, A. García, A. Flores, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, PR1–PR42.
- [151] C. S. Evans, M. Y. Qureshi, E. A. Bell, *Phytochemistry* **1977**, *16*, 565–570.
- [152] G. John Shaw, P. J. Ellingham, A. Bingham, G. J. Wright, *Phytochemistry* **1982**, *21*, 1635–1637.

- [153] U. J. Meierhenrich, G. M. Muñoz C., J. H. Bredehöft, E. K. Jessberger, W. H.-P. Thiemann, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 9182–9186.
- [154] K. E. Nelson, M. Levy, S. L. Miller, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2000**, *97*, 3868–3871.
- [155] A. Viso, R. Fernández de la Pradilla, A. García, A. Flores, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3167–3196.
- [156] W.-H. Lam, K. Rychli, T. D. H. Bugg, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1912–1917.
- [157] Y. Nakamura, C.-G. Shin, *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 49–52.
- [158] P. J. Dunn, R. Haener, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5017–5025.
- [159] P. Merino, A. Lanaspá, F. L. Merchan, T. Tejero, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 629–646.
- [160] T. Oshitari, R. Akagi, T. Mandai, *Synthesis* **2004**, 1325–1330.
- [161] T. Oshitari, T. Mandai, *Synlett* **2003**, *2003*, 2374–2376.
- [162] B. S. Bal, W. E. Childers Jr, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.
- [163] R. Pappo, D. S. Allen Jr, R. U. Lemieux, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478–479.
- [164] N. Nishiwaki, K. R. Knudsen, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3080–3083; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2992–2995.
- [165] K. R. Knudsen, T. Risgaard, N. Nishiwaki, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5843–5844.
- [166] G. Shang, Q. Yang, X. Zhang, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6508–6510; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6360–6362.
- [167] G. Li, Y. Liang, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5830–5831.
- [168] H. Abe, H. Amii, K. Uneyama, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 313–315.
- [169] R. Kadyrov, T. H. Riermeier, U. Dingerdissen, V. Tararov, A. Börner, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4067–4070.
- [170] D. Xue, Y.-C. Chen, X. Cui, Q.-W. Wang, J. Zhu, J.-G. Deng, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3584–3591.
- [171] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag, München, **2004**, pp. 763–765.

- [172] B. Plietker, *Synthesis* **2005**, 2005, 2453–2472.
- [173] T. Sugita, Y. Inouye, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966**, 39, 1075–1076.
- [174] R. U. Lemieux, E. von Rudloff, *Can. J. Chem.* **1955**, 33, 1701–1709.
- [175] J. McMurry, *Organic Chemistry*, Thomson, Brooks/Cole, Belmont, **2007**, p. 576.
- [176] L. M. Berkowitz, P. N. Rylander, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 6682–6684.
- [177] P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3936–3938.
- [178] A. E. M. Boelrijk, J. Reedijk, *J. Mol. Catal.* **1994**, 89, 63–76.
- [179] E. J. Corey, P. Jardine DaSilva, S. Virgil, P. W. Yuen, R. D. Connell, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 9243–9244.
- [180] R. Huisgen, R. Grashey, J. Sauer, *Chemistry of Alkenes*, Interscience, London, **1964**, pp. 806–877.
- [181] M. Kasai, H. Ziffer, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2346–2349.
- [182] U. A. Spitzer, D. G. Lee, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2468–2469.
- [183] P. von Ragué Schleyer, P. K. Freeman, H. Jiao, B. Goldfuß, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 332–335; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 337–340.
- [184] F. Bernardi, A. Bottoni, A. Venturini, *J. Mol. Struct. Theochem* **1988**, 163, 173–189.
- [185] G. Schmid, T. Fukuyama, K. Akasaka, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 259–260.
- [186] H. Klein, A. Steinmetz, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4249–4250.
- [187] W. Jiang, J. Wanner, R. J. Lee, P.-Y. Bounaud, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1877–1887.
- [188] J. F. W. McOmnie, D. E. West, *Org. Synth.* **1969**, 49, 50–52.
- [189] S. V. Pansare, M. G. Malusare, *Synlett* **1997**, 671–672.
- [190] P. Magnus, B. Mugrage, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 462–464.
- [191] A. Goti, M. Romani, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6567–6570.
- [192] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639–666.
- [193] S. G. Bratsch, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1989**, 18, 1–21.

- [194] C. H. Lee, J. D. Korp, H. Kohn, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3077–3083.
- [195] Z. Moussa, D. Romo, *Synlett* **2006**, 3294–3298.
- [196] F. Bönisch, *Asymmetrische Synthese von 2,3-Diaminocarbonsäuren aus 1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxiden: Optimierung der Lemieux-von-Rudloff-Oxidation*, Bachelorarbeit, Philipps-Universität Marburg, **2012**.
- [197] T. Curtius, H. Franzen, *Chem. Ber.* **1902**, *35*, 3239–3241.
- [198] F. Toda, S. Hyoda, K. Okada, K. Hirotsu, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1995**, 1531–1532.
- [199] T. Curtius, *J. Prakt. Chem.* **1894**, *50*, 275–294.
- [200] M. Inoue, N. Shinohara, S. Tanabe, T. Takahashi, K. Okura, H. Itoh, Y. Mizoguchi, M. Iida, N. Lee, S. Matsuoka, *Nature Chem.* **2010**, *2*, 280–285.
- [201] T. Tanino, S. Ichikawa, A. Matsuda, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4028–4031.
- [202] M. Noji, H. Sunahara, K.-i. Tsuchiya, T. Mukai, A. Komasa, K. Ishii, *Synthesis* **2008**, 3835–3845.
- [203] D. Xu, K. Prasad, O. Repic, T. J. Blacklock, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7357–7360.
- [204] K. E. Krakowiak, J. S. Bradshaw, *Synth. Comm.* **1998**, *28*, 3451–3459.
- [205] R. N. Salvatore, C. H. Yoon, K. W. Jung, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7785–7811.
- [206] T. H. Black, *Aldrichim. Acta* **1983**, *16*, 3–22.
- [207] M. Neeman, M. C. Caserio, J. D. Roberts, W. S. Johnson, *Tetrahedron* **1959**, *6*, 36–47.
- [208] H. M. Liebich, C. Först, *J. Chromatogr. B* **1985**, *338*, 33–40.
- [209] V. J. Arán, P. Goya, C. Ochoa, *Heterocycles Containing the Sulfamide Moiety, Vol. 44*, A. R. Katritzky (Ed.), Academic Press, **1988**.
- [210] H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, **1991**, p. 823.
- [211] D. Seyferth, H. Menzel, A. W. Dow, T. C. Flood, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *44*, 279–290.
- [212] N. Hashimoto, T. Aoyama, T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 1475–1478.

- [213] E. Kühnel, D. D. P. Laffan, G. C. Lloyd-Jones, T. Martinez del Campo, I. R. Shepperson, J. L. Slaughter, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7205–7208; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7075–7078.
- [214] O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380–2382.
- [215] T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373–6374.
- [216] T. Fukuyama, M. Cheung, C.-K. Jow, Y. Hidai, T. Kan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5831–5834.
- [217] K. C. K. Swamy, N. N. B. Kumar, E. Balaraman, K. V. P. P. Kumar, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551–2651.
- [218] A. Isidro-Llobet, M. Alvarez, F. Albericio, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2455–2504.
- [219] G. L. Stahl, R. Walter, C. W. Smith, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2285–2286.
- [220] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis 4th ed.*, John Wiley & Sons, Inc., **2007**, p. 1022.
- [221] T. A. Kelly, D. W. McNeil, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9003–9006.
- [222] C. Lutz, V. Lutz, P. Knochel, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6385–6402.
- [223] S. V. Chankeshwara, A. K. Chakraborti, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3259–3262.
- [224] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556–557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522–524.
- [225] L. Grehn, K. Gunnarsson, U. Ragnarsson, *Acta Chem. Scan.* **1986**, *B 40*, 745–750.
- [226] L. Grehn, U. Ragnarsson, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 291–292; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 296–301.
- [227] L. Grehn, U. Ragnarsson, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 519–520; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 510–511.
- [228] Y. Basel, A. Hassner, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6368–6380.
- [229] G. V. M. Sharma, J. Janardhan Reddy, P. Sree Lakshmi, P. Radha Krishna, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6963–6965.
- [230] R. Varala, S. Nuvula, S. R. Adapa, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8283–8286.
- [231] D. J. Upadhyaya, A. Barge, R. Stefania, G. Cravotto, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8318–8322.

- [232] J. R. Pratt, W. D. Massey, F. H. Pinkerton, S. F. Thames, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1090–1094.
- [233] C. J. Smith, M. W. S. Tsang, A. B. Holmes, R. L. Danheiser, J. W. Tester, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3767–3781.
- [234] H. Emde, D. Domsch, H. Feger, U. Frick, A. Götz, H. H. Hergott, K. Hofmann, W. Kober, K. Krägeloh, T. Oesterle, W. Steppan, W. West, G. Simchen, *Synthesis* **1982**, 1–26.
- [235] L. Birkofer, A. Ritter, W. Giessler, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 93–94; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 96–97.
- [236] M. T. El Gihani, H. Heaney, *Synthesis* **1998**, 357–375.
- [237] A. M. El-Khawaga, H. M. R. Hoffmann, *J. Prakt. Chem.* **1995**, *337*, 332–334.
- [238] J. F. Klebe, H. Finkbeiner, D. M. White, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3390–3395.
- [239] Y. Tanabe, M. Murakami, K. Kitaichi, Y. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8409–8412.
- [240] D. L. Stalling, C. W. Gehrke, R. W. Zumwalt, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1968**, *31*, 616–622.
- [241] C. W. Gehrke, A. B. Patel, *J. Chromatogr. A* **1977**, *130*, 103–114.
- [242] J. D. Nicholson, *Analyst* **1978**, *103*, 193–222.
- [243] V. Voorhees, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1922**, *44*, 1397–1405.
- [244] J. Iley, A. R. Bassindale, P. Patel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1984**, 77–80.
- [245] J. D. White, R. G. Carter, *Science of synthesis: Houben-Weyl methods of molecular transformations*, Vol. 4 of *Compounds of Group 15 (As, Sb, Bi) and Silicon Compounds*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2002**, p. 371.
- [246] T. P. Mawhinney, M. A. Madson, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3336–3339.
- [247] C. Reichardt, T. Welton, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2010**, pp. 549–586.
- [248] Y. Tanabe, M. Murakami, K. Kitaichi, Y. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8409–8412.
- [249] G. van Look, G. Simchen, J. Heberle, *Silylating Agents*, Fluka Chemie AG, **1995**.

- [250] M. Rink, C. Schüttler, P. von Zezschwitz, *Unpublished Results, Manuscript in Preparation*.
- [251] E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 402–415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388–401.
- [252] J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4725–4732; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591–4597.
- [253] J. Clayden, M. Donnard, J. Lefranc, D. J. Tetlow, *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 4624–4639.
- [254] E. J. J. Grabowski, *Chirality* **2005**, *17*, 249–259.
- [255] P. Johnson, A. H. Kitchin, C. P. Lowther, R. W. Turner, *Br. Med. J.* **1966**, *1*, 133–137.
- [256] T. Wirth, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 235–237; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 225–227.
- [257] C. Cativiela, M. D. Diaz-de Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3517–3599.
- [258] C. Cativiela, M. D. Diaz-de Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 645–732.
- [259] T. Ohkuma, D. Ishii, H. Takeno, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6510–6511.
- [260] C.-y. Chen, R. A. Reamer, J. R. Chilenski, C. J. McWilliams, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5039–5042.
- [261] D. J. Ramon, M. Yus, *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 149–183.
- [262] K. Fuji, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037–2066.
- [263] M. Shibasaki, M. Kanai, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2853–2873.
- [264] S. Kobayashi, Y. Mori, J. S. Fossey, M. M. Salter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626–2704.
- [265] D. N. Tran, N. Cramer, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8357–8360; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8181–8184.
- [266] R. Wada, T. Shibusguchi, S. Makino, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7687–7691.
- [267] M. Kanai, W. Reiko, S. Tomoyuki, M. Shibasaki, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1055–1062.

- [268] R. Shintani, M. Takeda, T. Tsuji, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13168–13169.
- [269] T. Nishimura, A. Noishiki, G. Chit Tsui, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5056–5059.
- [270] Y. Luo, H. B. Hepburn, N. Chotsaeng, H. W. Lam, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8434–8438; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8309–8313.
- [271] H. B. Hepburn, N. Chotsaeng, Y. Luo, H. W. Lam, *Synthesis* **2013**, *45*, 2649–2661.
- [272] G. Yang, W. Zhang, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7688–7692; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7540–7544.
- [273] T. Nishimura, Y. Ebe, H. Fujimoto, T. Hayashi, *Chem. Comm.* **2013**, *49*, 5504–5506.
- [274] M. V. Mirifico, J. A. Caram, E. J. Vasini, O. E. Piro, E. E. Castellano, *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, *22*, 163–169.
- [275] A. Kolb, S. Hirner, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1978–1981.
- [276] A. Strecker, *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27–45.
- [277] L. Yet, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 900–902; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 875–877.
- [278] C. Spino, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1796–1798; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1764–1766.
- [279] H. Gröger, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2795–2828.
- [280] J. Wang, X. Liu, X. Feng, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6947–6983.
- [281] M. S. Iyer, K. M. Gigstad, N. D. Namdev, M. Lipton, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910–4911.
- [282] M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5315–5316.
- [283] J. J. Byrne, M. Chavarot, P.-Y. Chavant, Y. Vallée, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 873–876.
- [284] S. Masumoto, H. Usuda, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5634–5635.
- [285] P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 867–870.

- [286] J. Wang, X. Hu, J. Jiang, S. Gou, X. Huang, X. Liu, X. Feng, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8620–8622; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8468–8470.
- [287] J. Wang, W. Wang, W. Li, X. Hu, K. Shen, C. Tan, X. Liu, X. Feng, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11642–11659.
- [288] Z. Su, W. Li, J. Wang, C. Hu, X. Feng, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1637–1646.
- [289] M. V. Mirifico, J. A. Caram, O. E. Piro, E. J. Vasini, *J. Phys. Org. Chem.* **2007**, *20*, 1081–1087.
- [290] N. Fleury-Bregeot, V. de la Fuente, S. Castillon, C. Claver, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1346–1371.
- [291] X. Yin, K. L. McPhail, K.-j. Kim, T. M. Zabriskie, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 1278–1281.
- [292] N. Kuhn, T. Kratz, *Synthesis* **1993**, 561–562.
- [293] J. He, S. Tang, J. Liu, Y. Su, X. Pan, X. She, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8797–8800.
- [294] H. Stetter, H. Kuhlmann, *Synthesis* **1975**, 379–380.
- [295] J. Mao, D. C. Baker, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 841–843.
- [296] R. Eelkema, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13480–13481.
- [297] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, R. M. Koenigs, W. Ieawsuwan, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13116–13126.
- [298] Autorenkollektiv, *Organikum, Vol. 22*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, p. 562.
- [299] H.-S. Lin, L. A. Paquette, *Synth. Comm.* **1994**, *24*, 2503–2506.
- [300] M. C. Pirrung, *Appendix 3: Recipes For TLC Stains*, John Wiley & Sons, Inc., **2006**, pp. 171–172.
- [301] W. Rigby, *J. Chem. Soc. (Resumed)* **1951**, 793–795.
- [302] H. Stetter, R. Y. Rämisch, *Synthesis* **1981**, 477–478.
- [303] C.-L. Chang, M. P. Kumar, R.-S. Liu, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2793–2796.
- [304] J. Wegmann, H. Dahn, *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 1247–1250.
- [305] M. Hayashi, M. Shibuya, Y. Iwabuchi, *Synlett* **2012**, *23*, 1025–1030.
- [306] N. Vinot, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 2708–2711.
- [307] T. Sun, G. Hou, M. Ma, X. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 253–256.
- [308] Y. Pascal, J. P. Morizur, J. Wiemann, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1965**, 2211–2219.

- [309] S. Chen, Z. Liu, E. Shi, L. Chen, W. Wei, H. Li, Y. Cheng, X. Wan, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2274–2277.
- [310] M. C. Fragnelli, P. Hoyos, D. Romano, R. Gandolfi, A. R. Alcantara, F. Molinari, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 523–528.

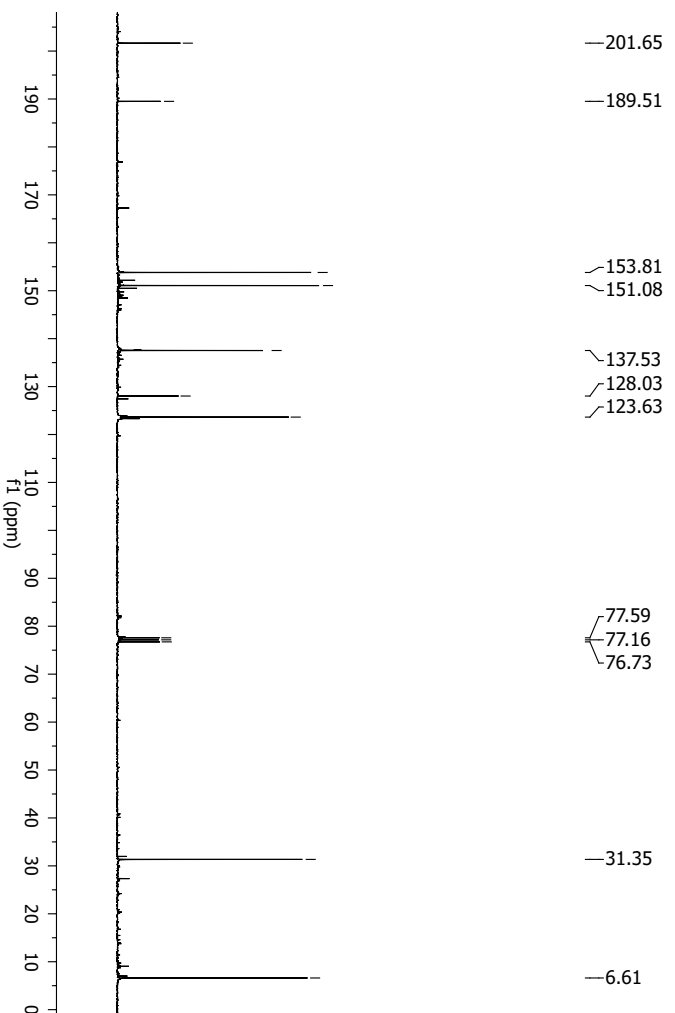
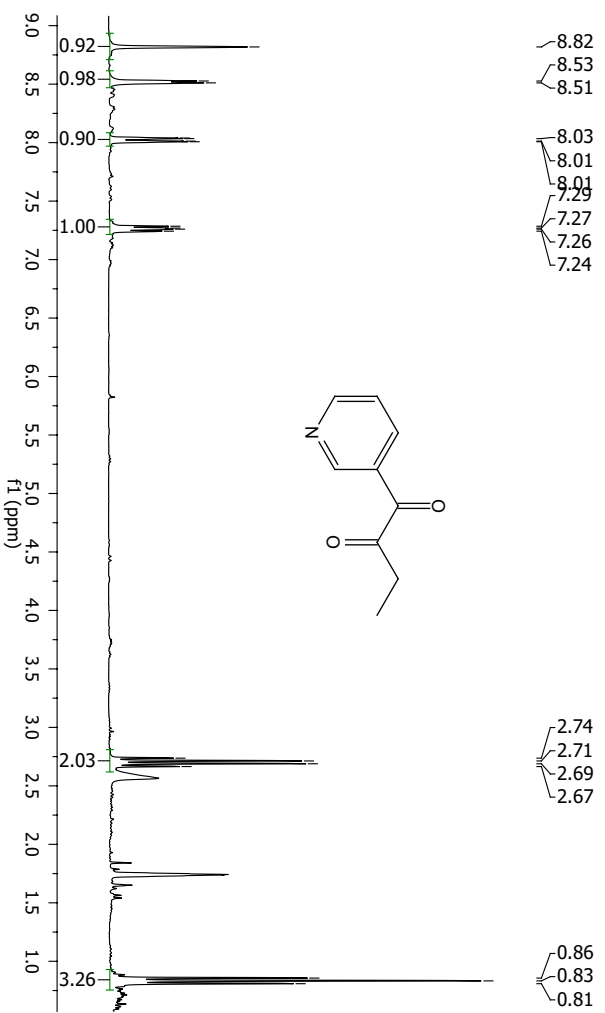
H. Anhang

H.1. NMR-Spektren

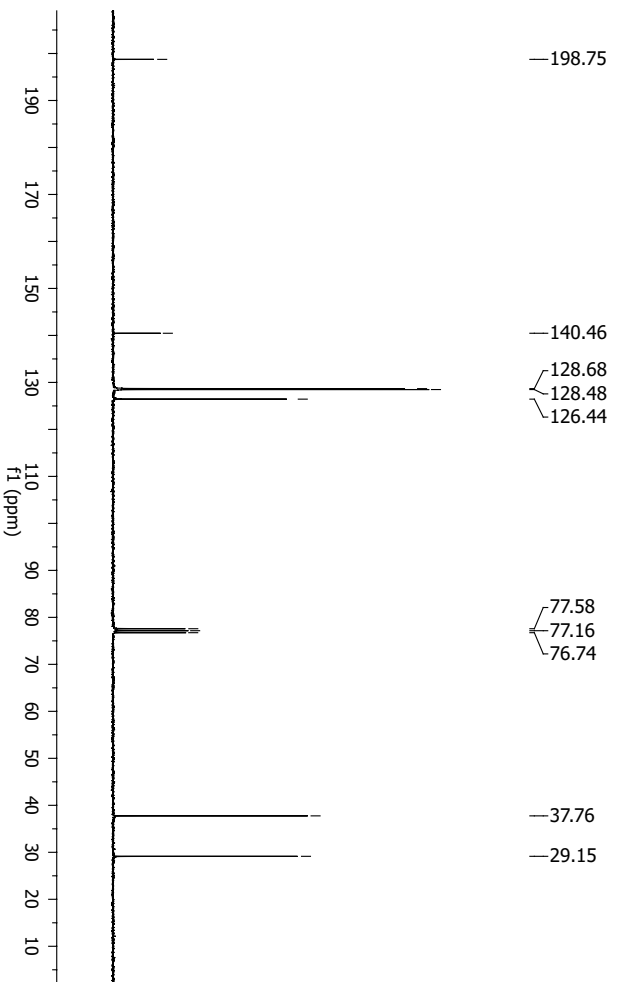
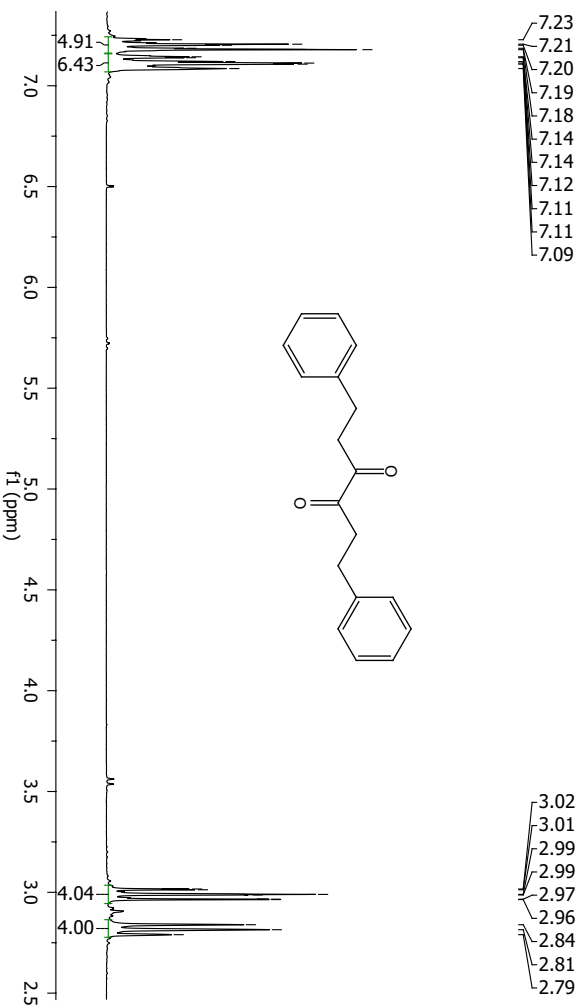
Die Spektren der folgenden Verbindungen wurden bereits in der Supporting Information der im Rahmen dieser Dissertation vorab publizierten Arbeit abgebildet:^[80]

58i, 58k, 52a, 52b, 52c, 52d, 52f, 52g, 52i, 63a, 63b, 63c, 63d, 63f und 75f, 63g, 63i, 63k, *cis*-43a, *cis*-43b, *cis*-43c, *cis*-43d, *cis*-43g, *cis*-43i, *trans*-43b, *trans*-43c, *trans*-43d, *trans*-43i, *anti*-2d, *syn*-2d, *anti*-160, *syn*-160, *anti*-161, *syn*-161.

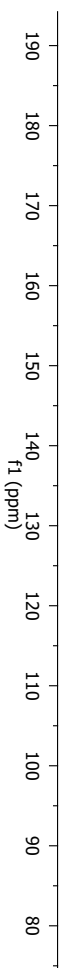
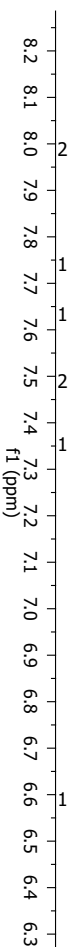
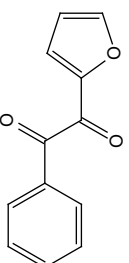
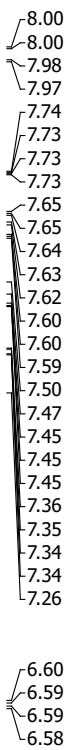
Verbindung 58j



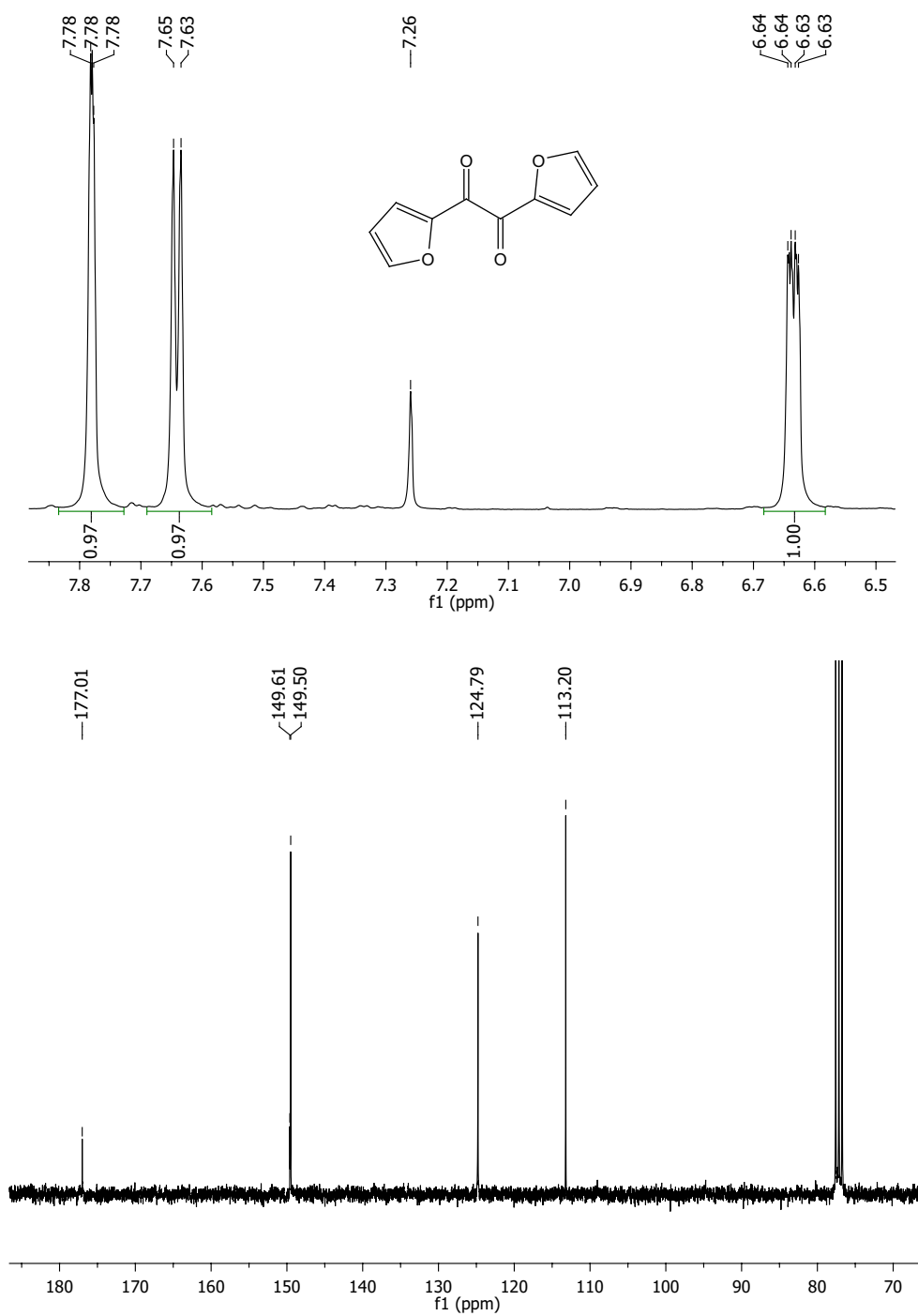
Verbindung 581



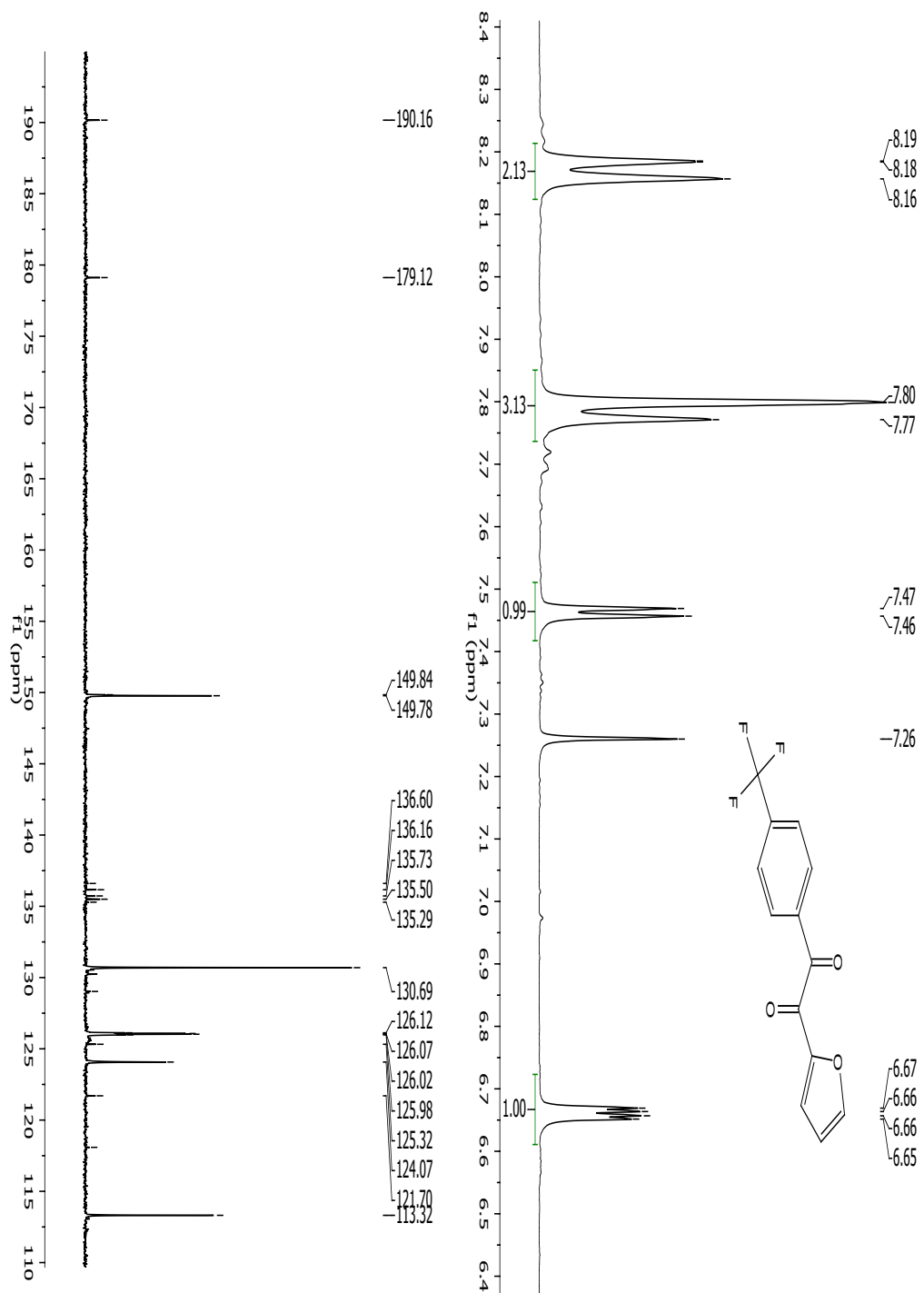
Verbindung 58m



Verbindung 58n



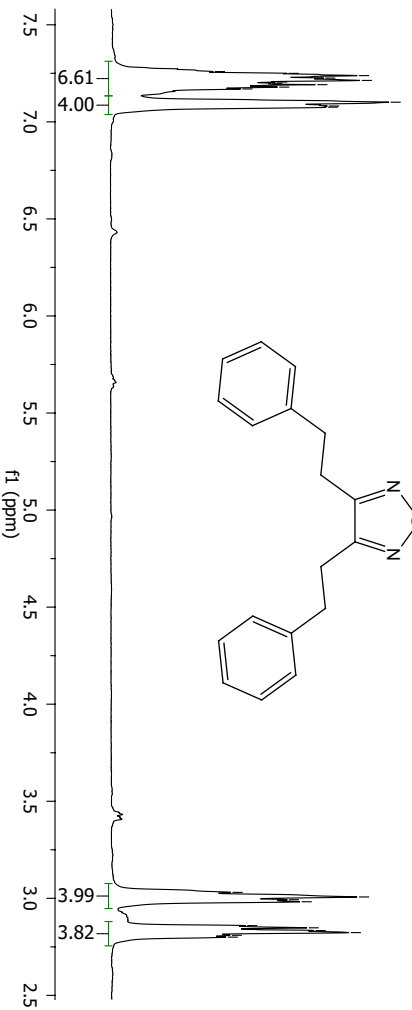
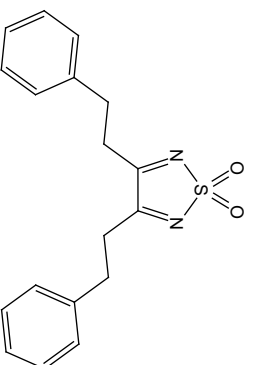
Verbindung 580



Verbindung 521

7.26
7.25
7.24
7.23
7.21
7.21
7.20
7.19
7.18
7.17
7.10
7.08
7.08

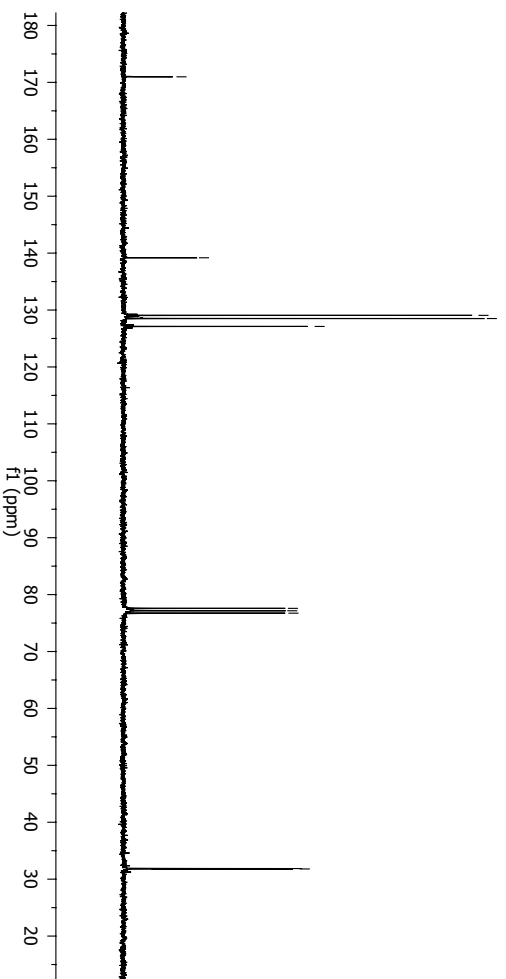
3.03
3.01
2.99
2.98
2.86
2.85
2.83
2.82
2.81
2.80



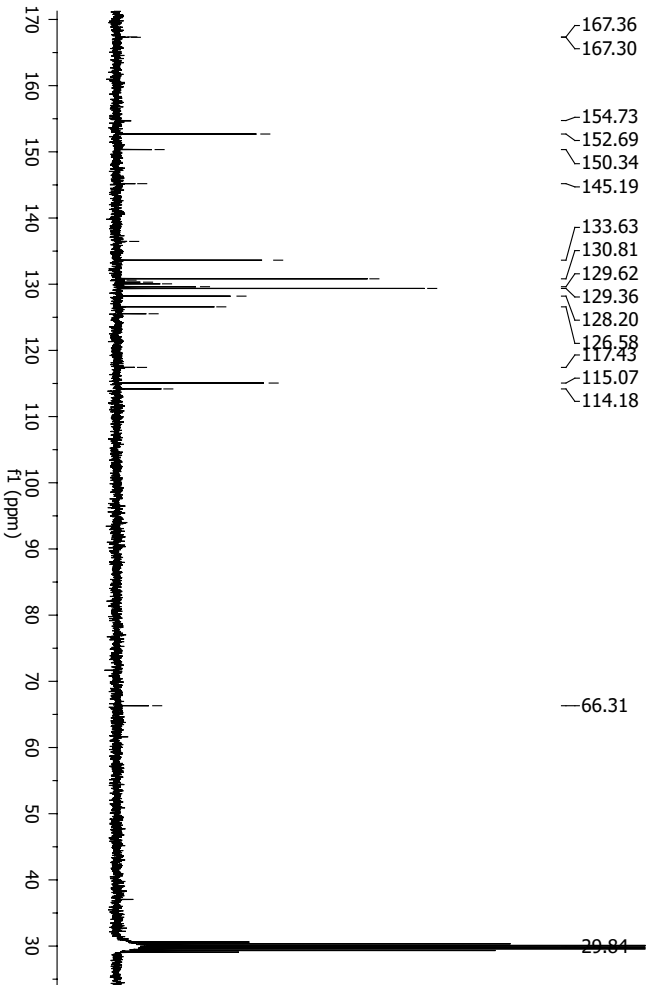
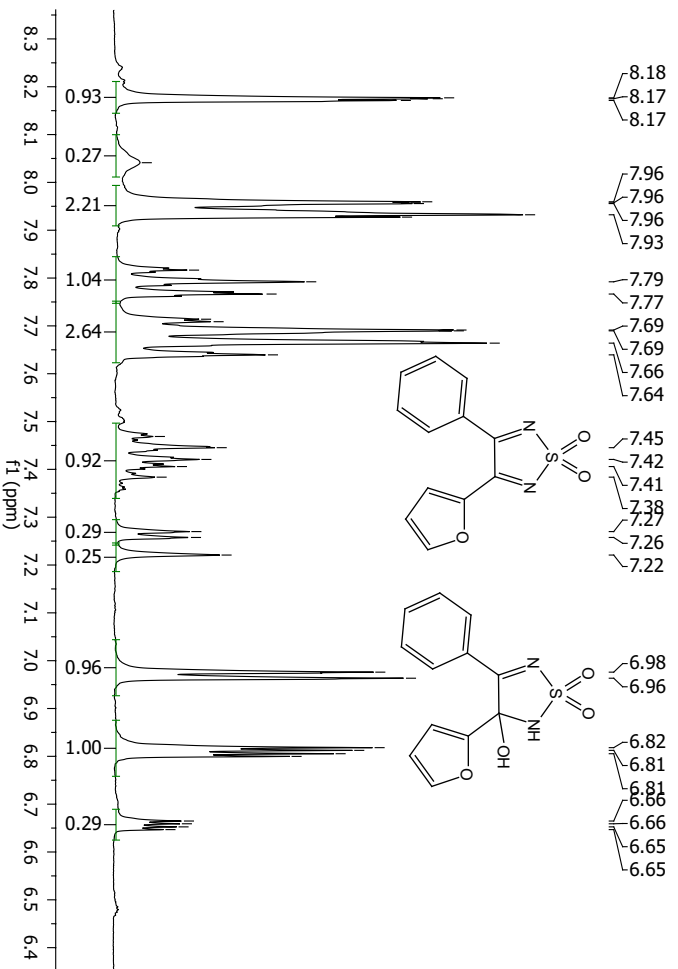
170.98
139.18
129.06
128.51
127.12

77.58
77.16
76.74

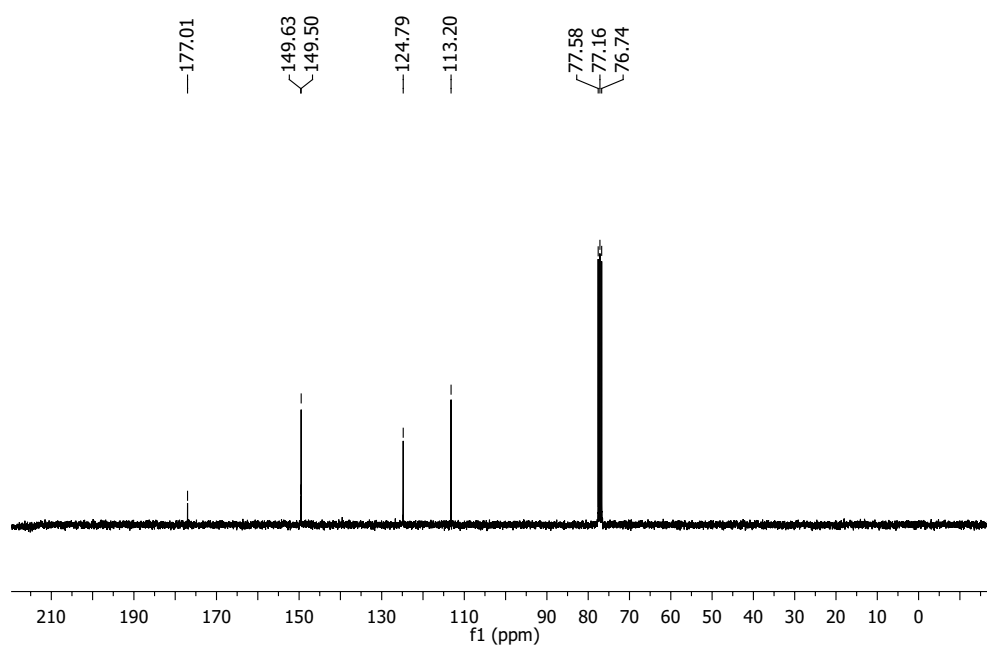
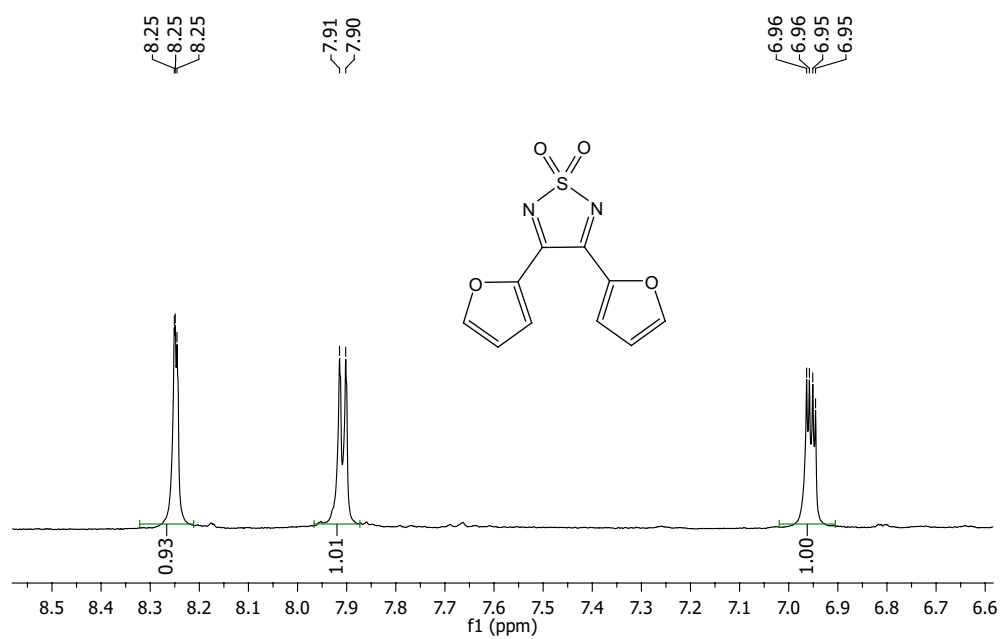
31.86
31.79



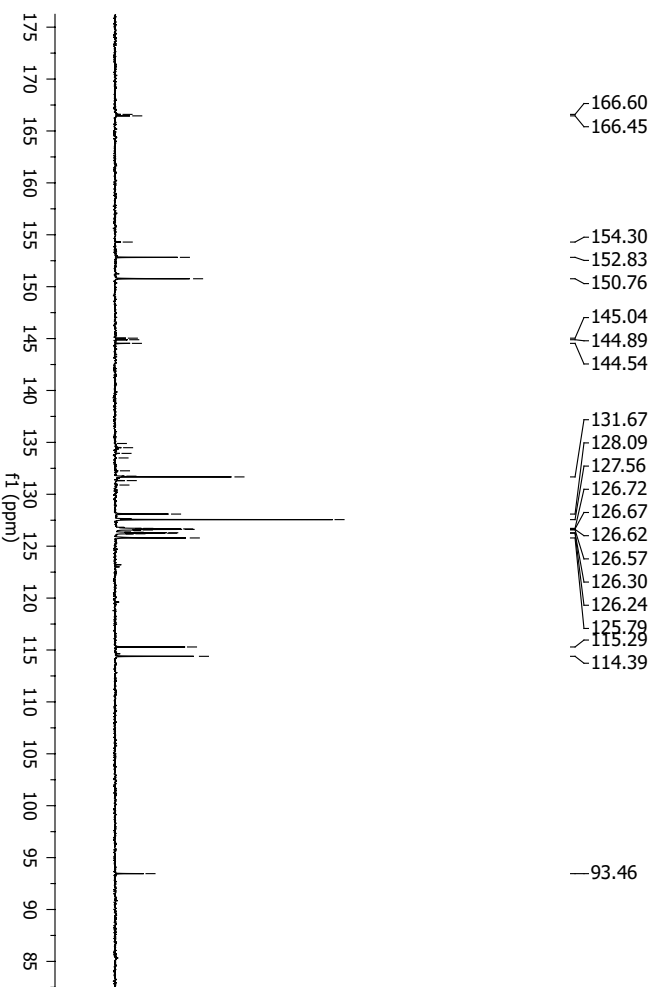
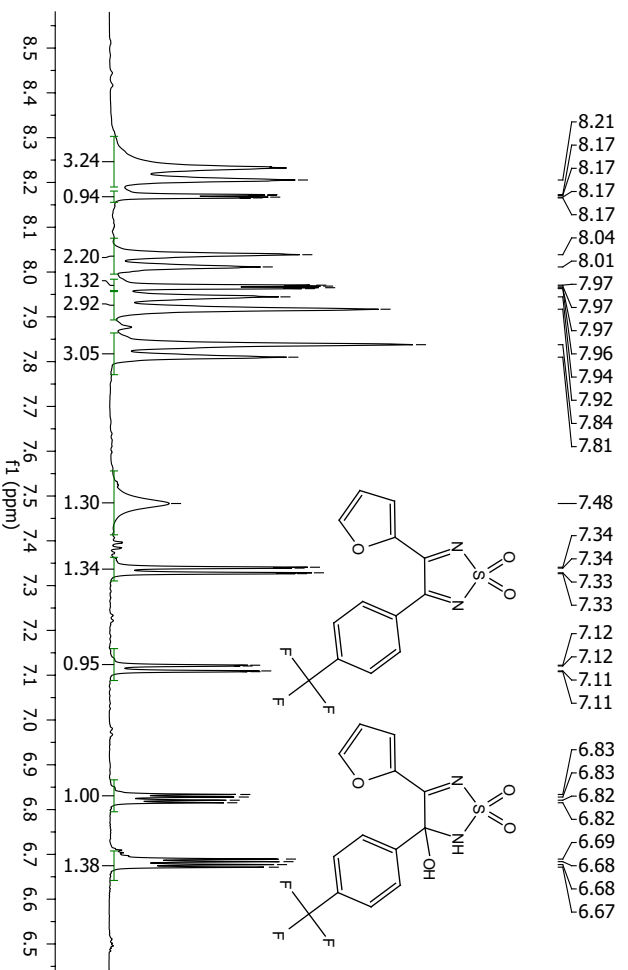
Verbindungen 52m und 80m



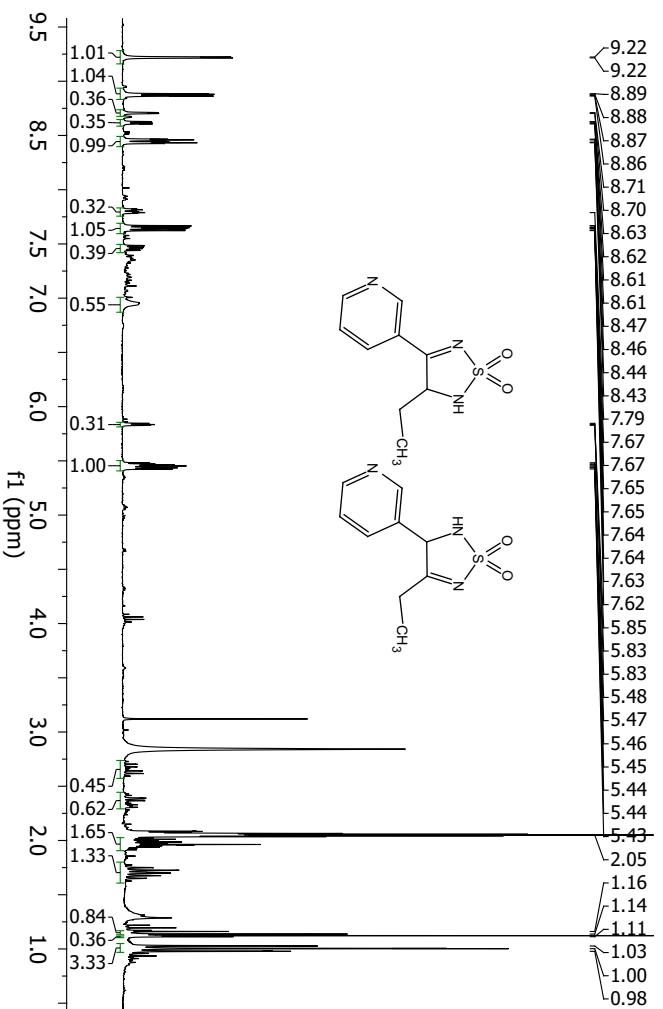
Verbindung 52n



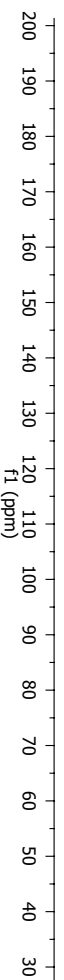
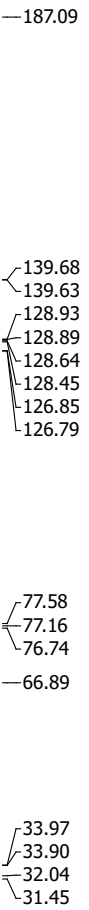
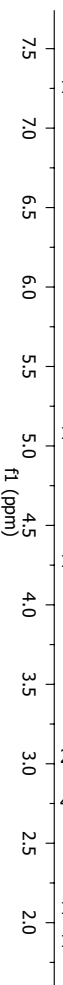
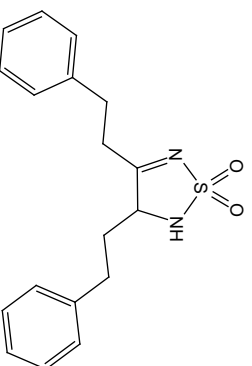
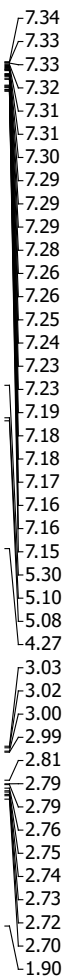
Verbindungen 52o und 80o



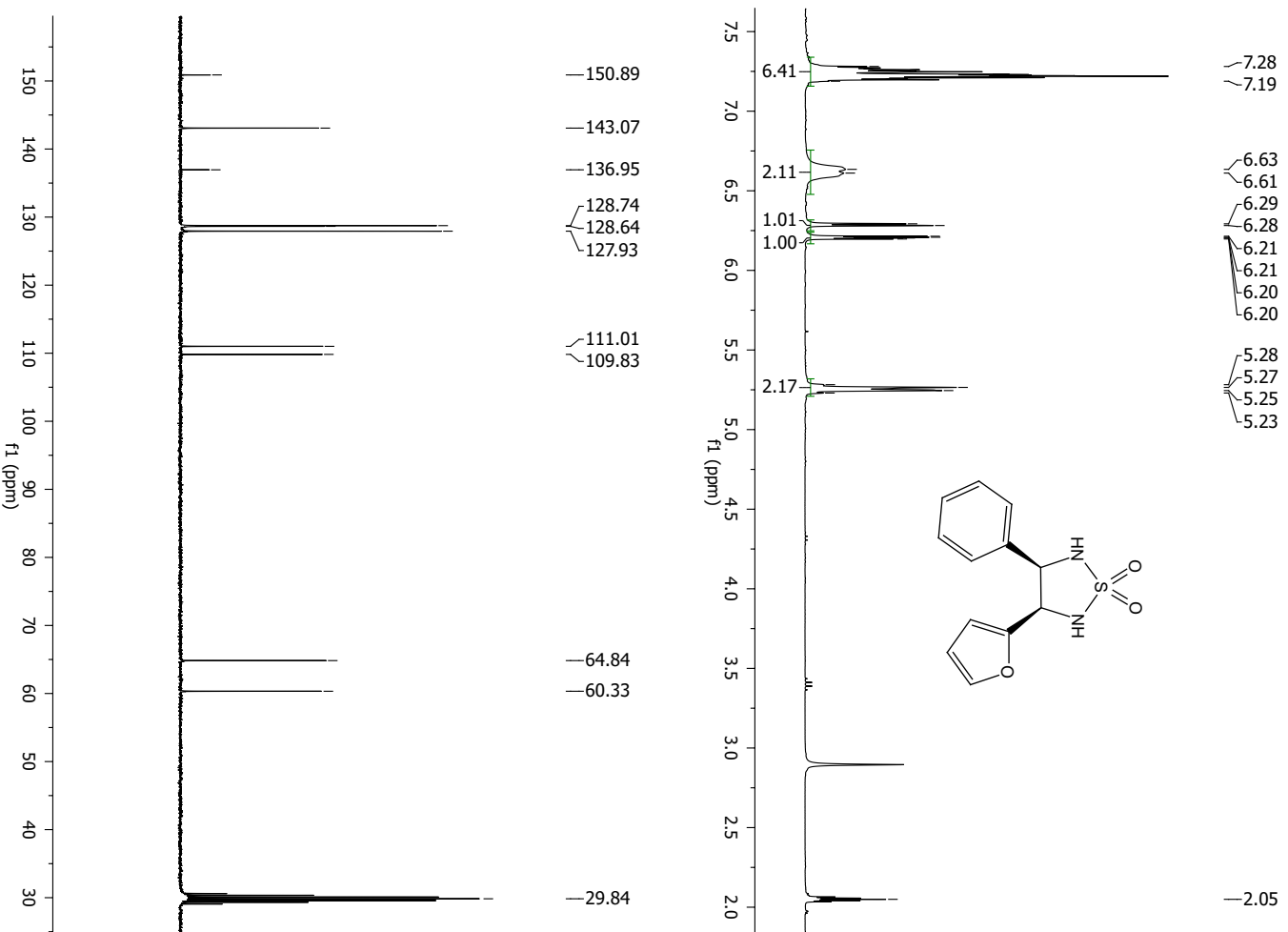
Verbindungen 63j und 261



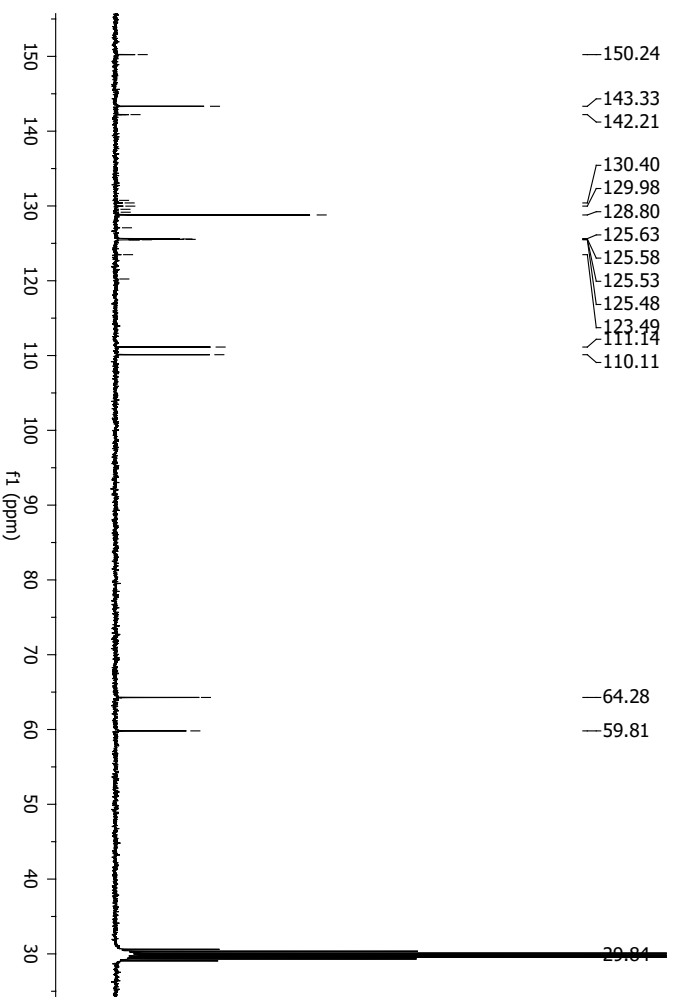
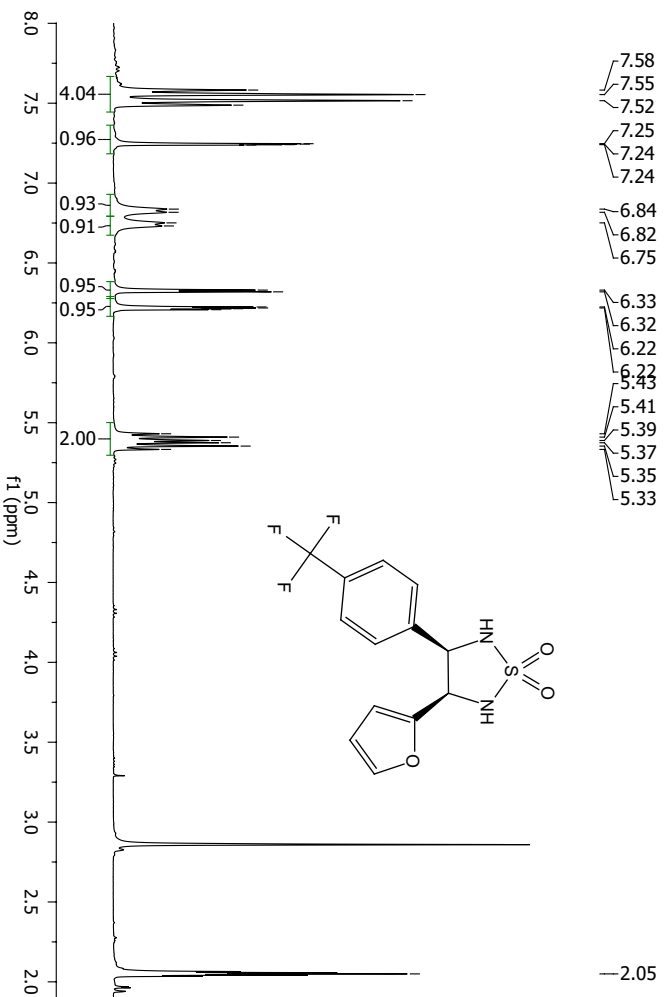
Verbindung 631



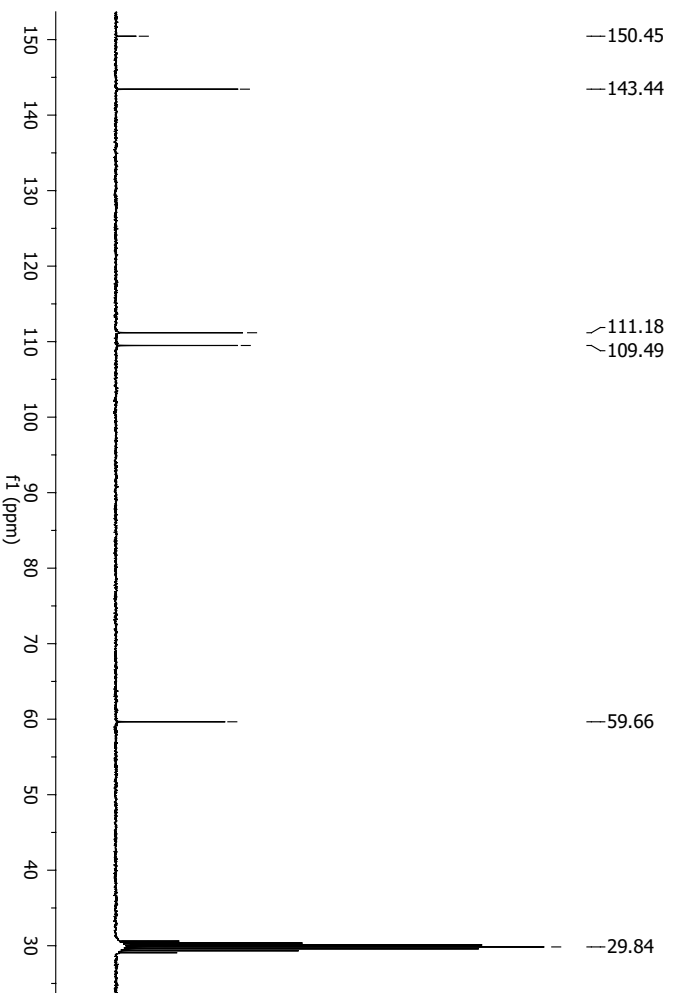
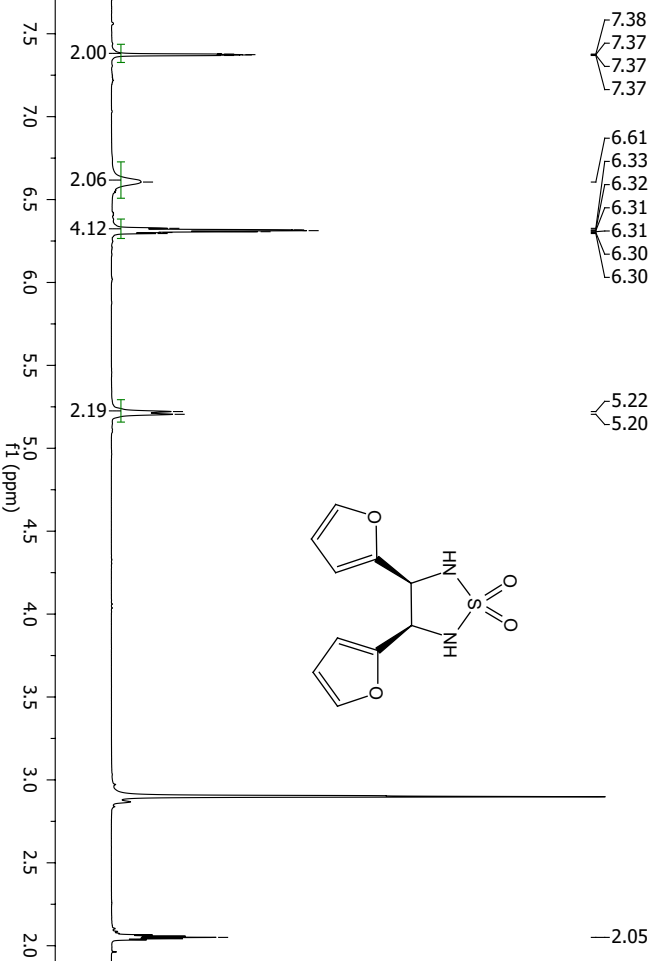
Verbindung 43m

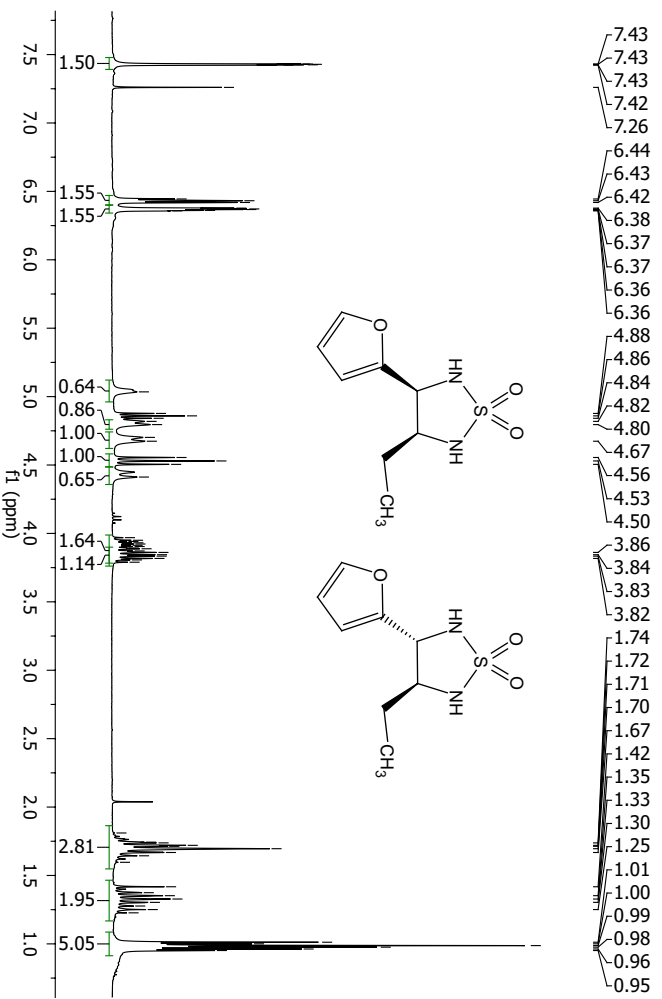


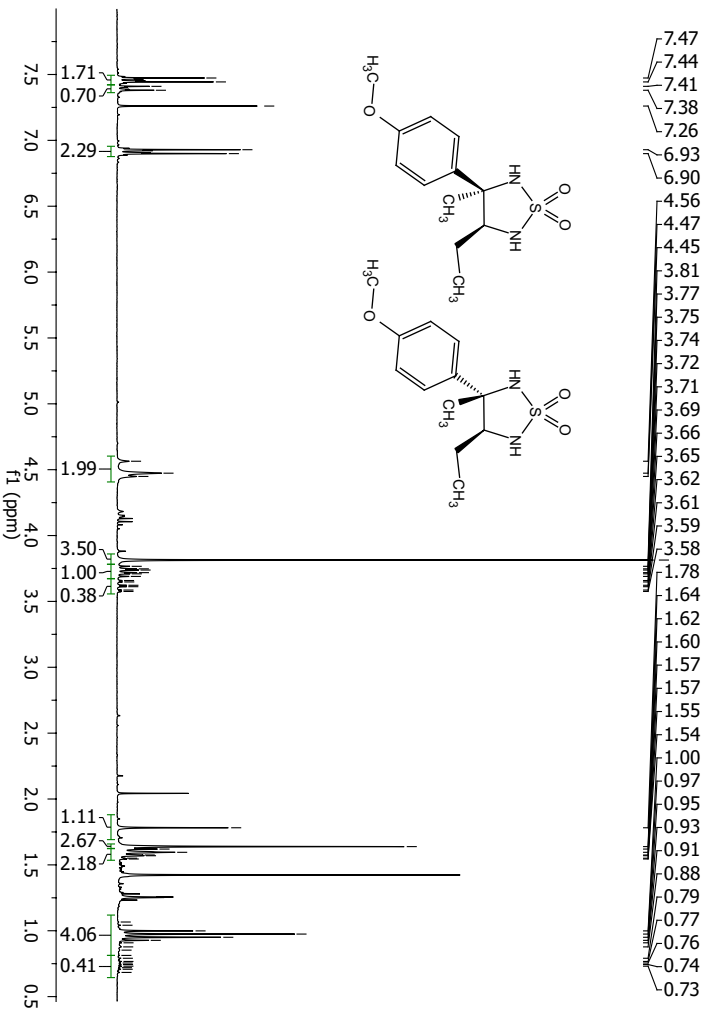
Verbindung 43o



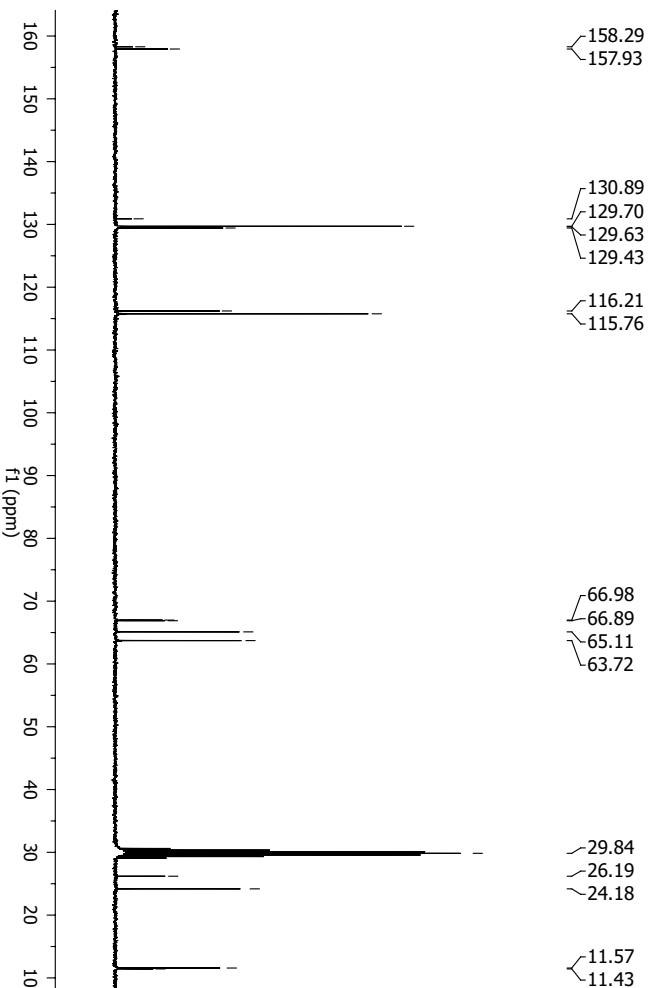
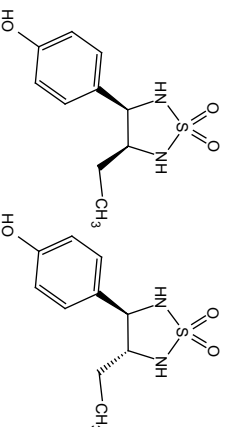
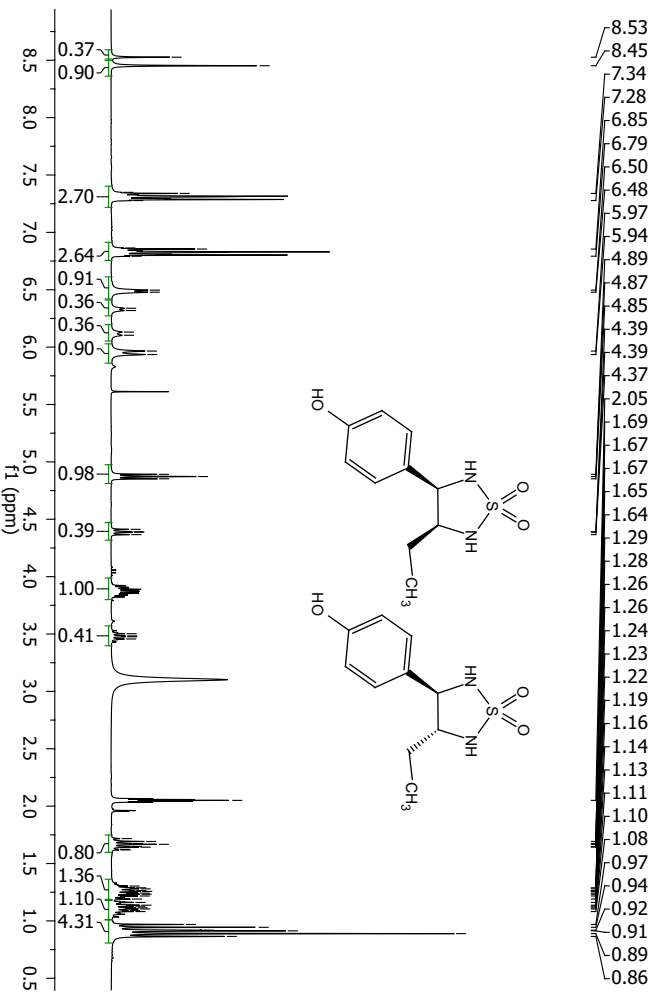
Verbindung 43n

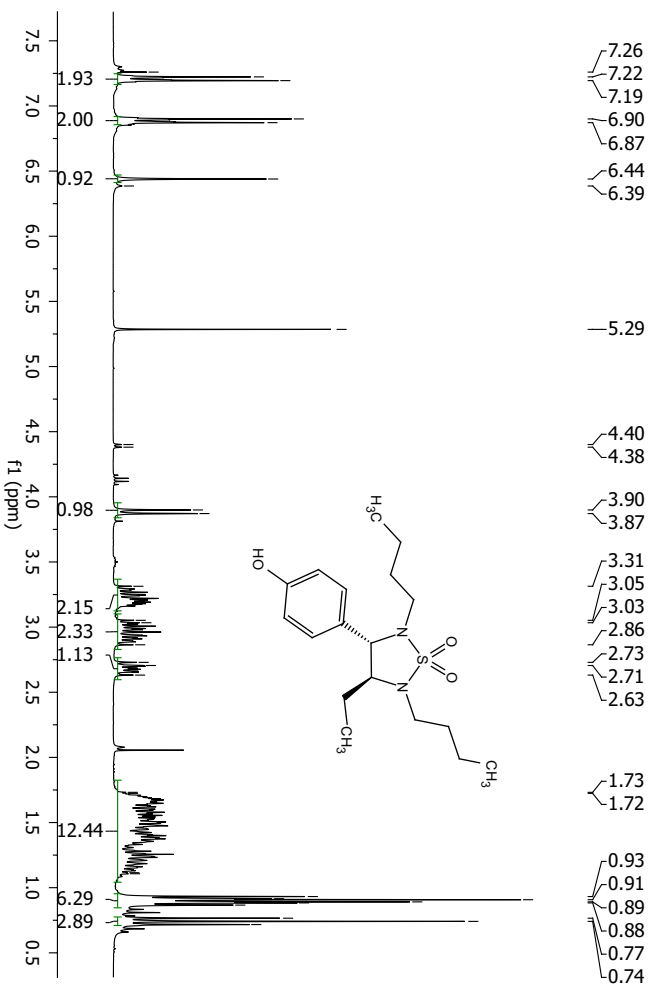


Verbindungen *cis*-43g und *trans*-43g

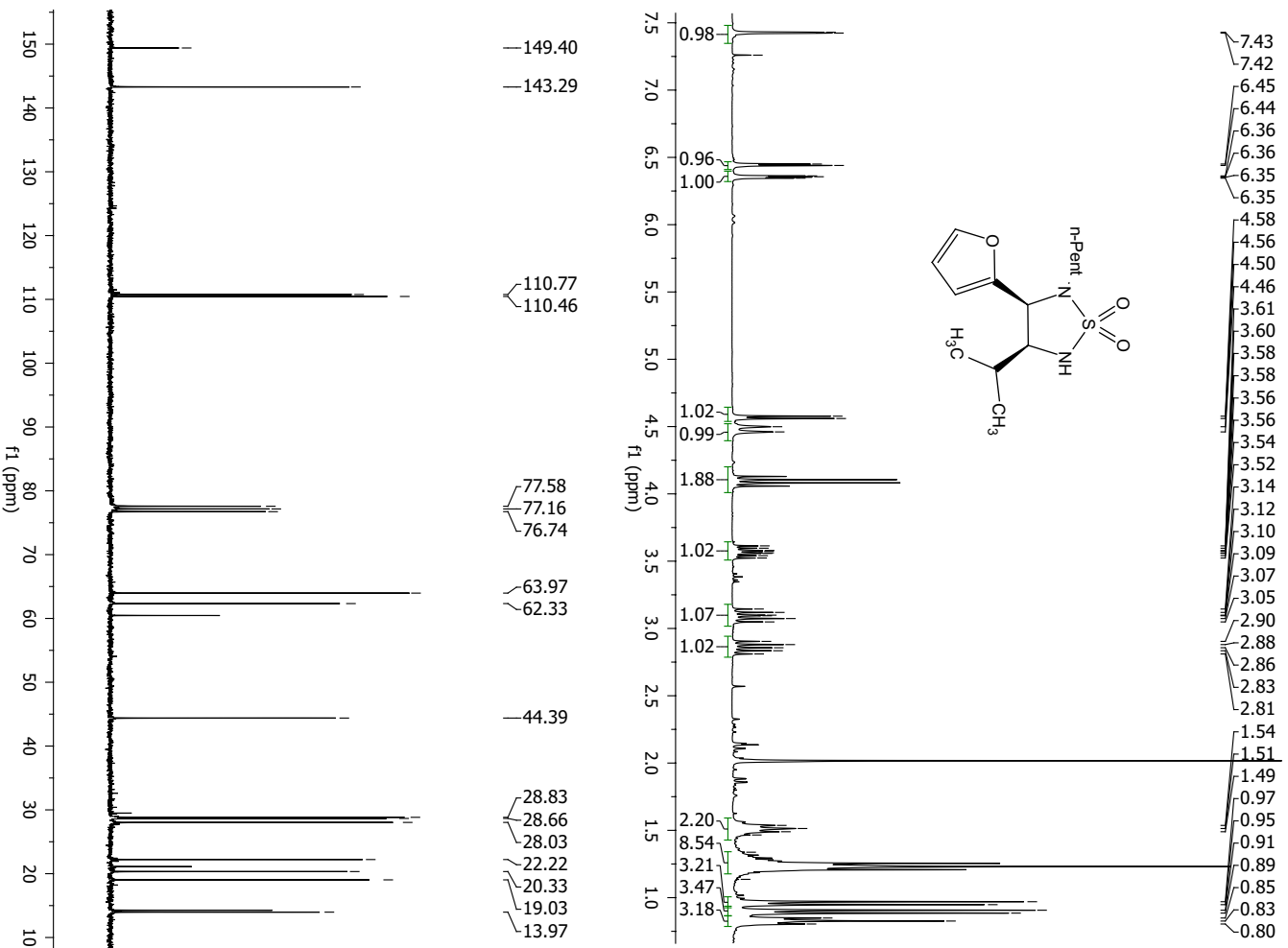
Verbindung *trans*-260

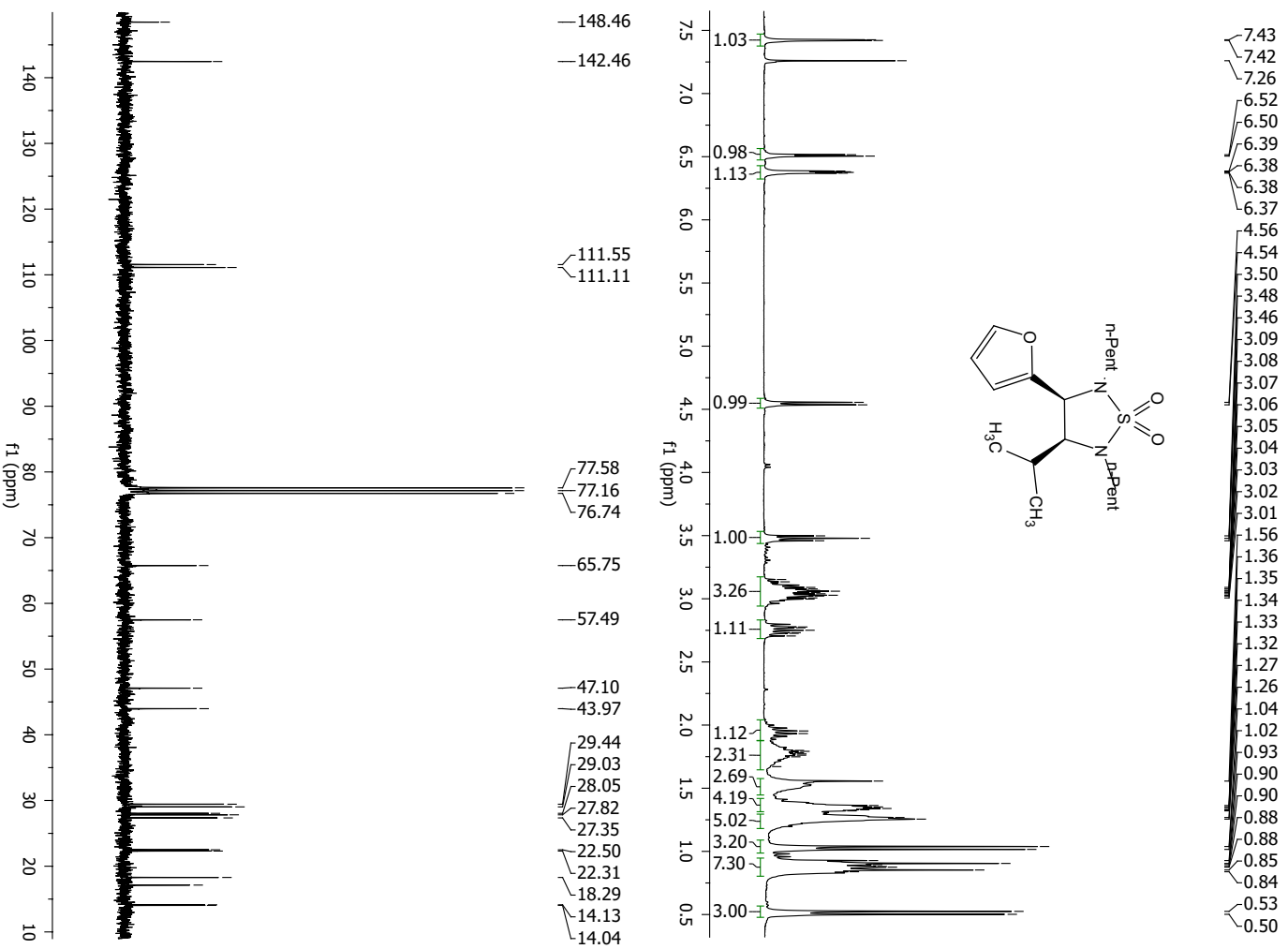
Verbindungen *cis*-43r und *trans*-43r

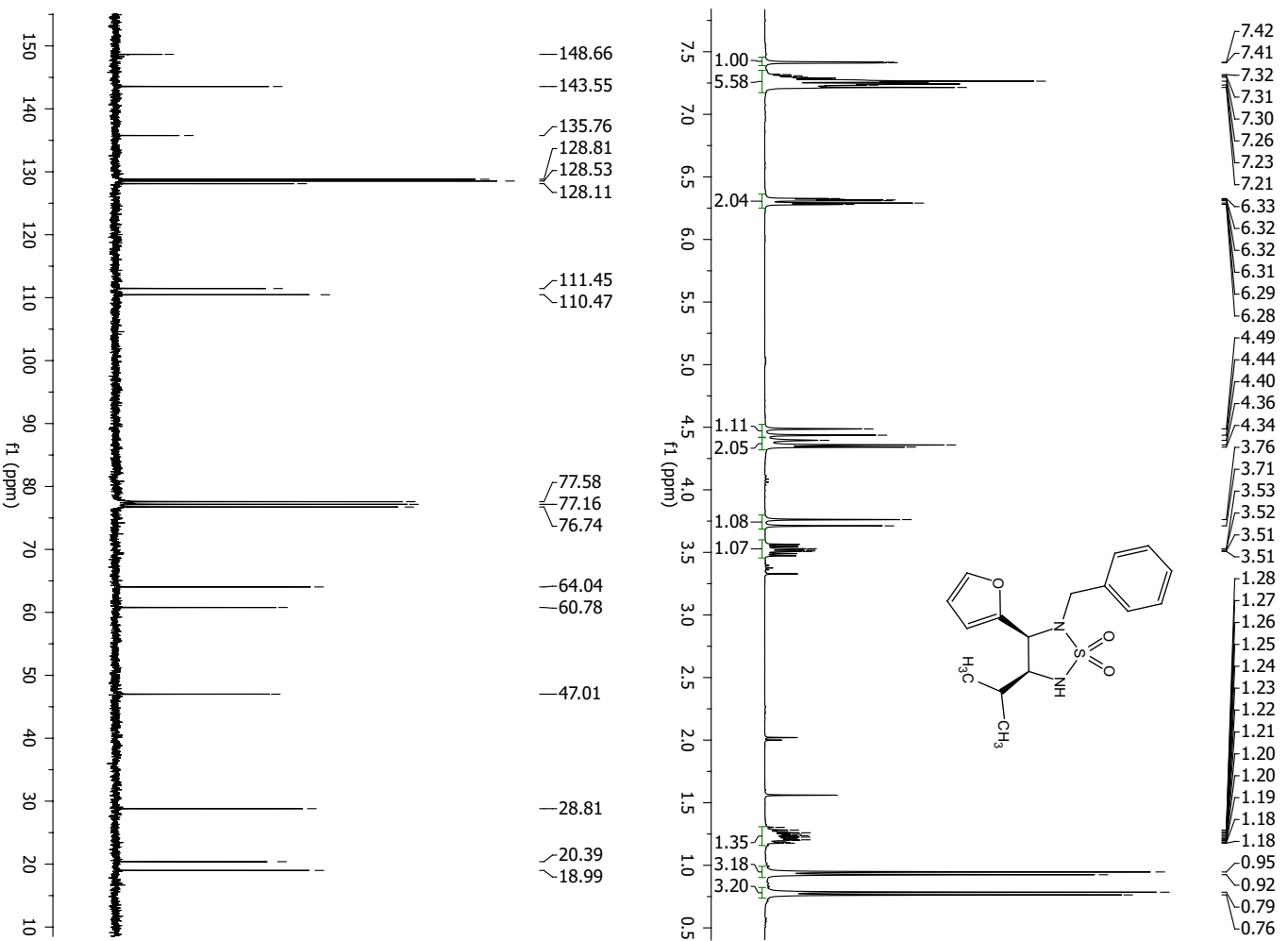


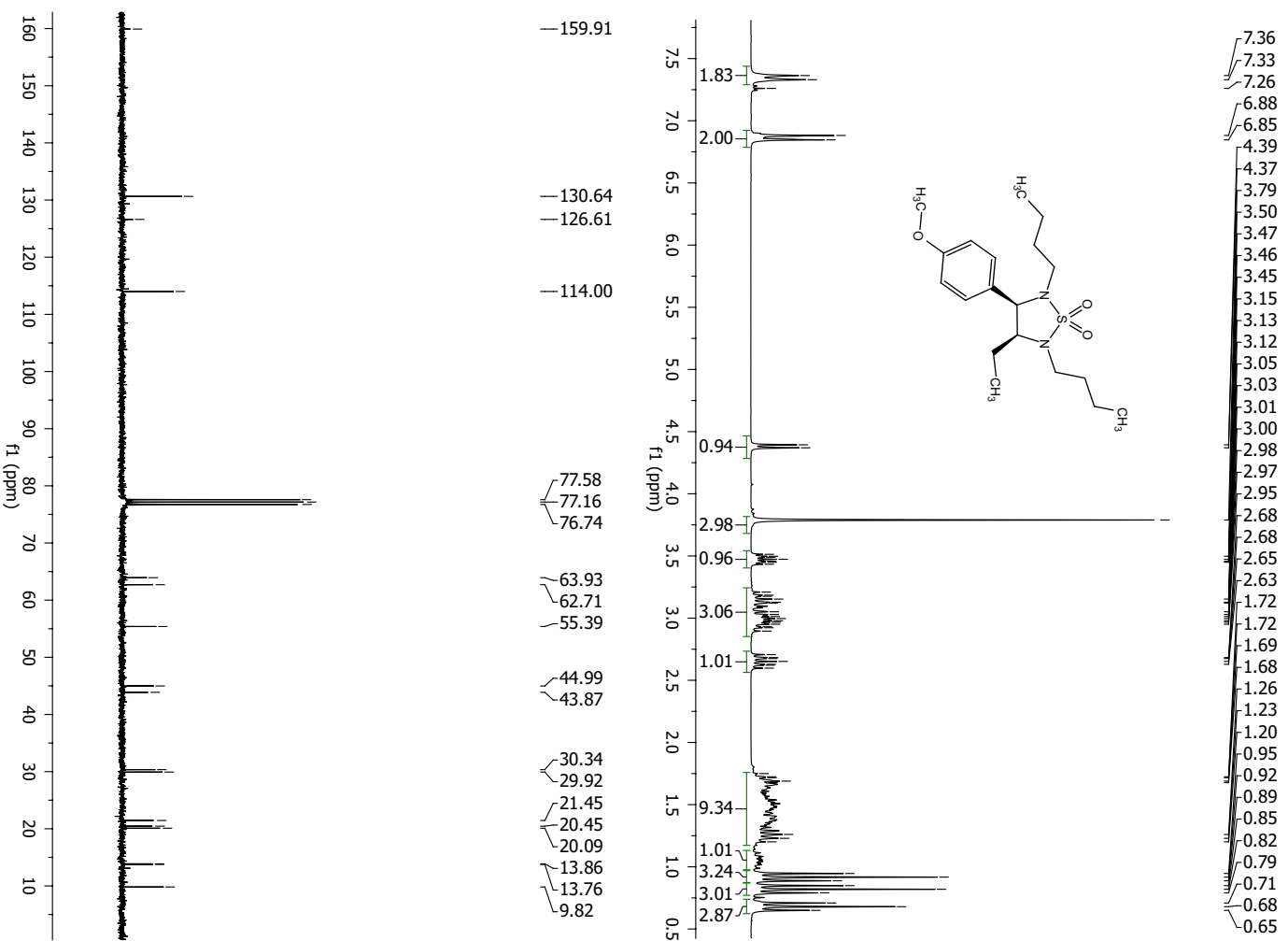
Verbindung *trans*-156

Verbindung *cis*-152a

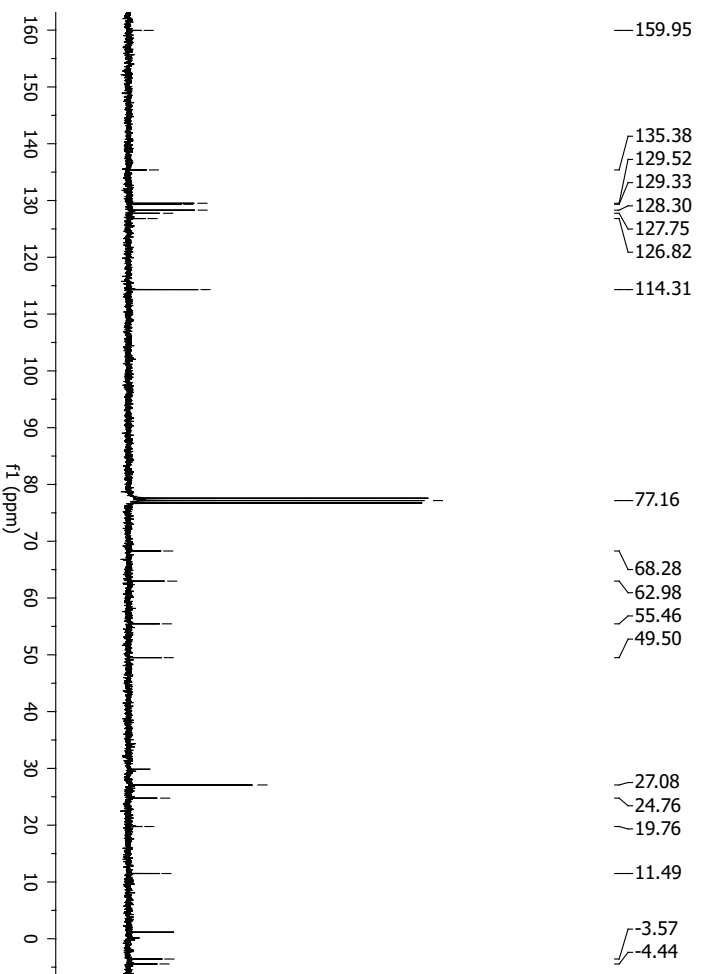
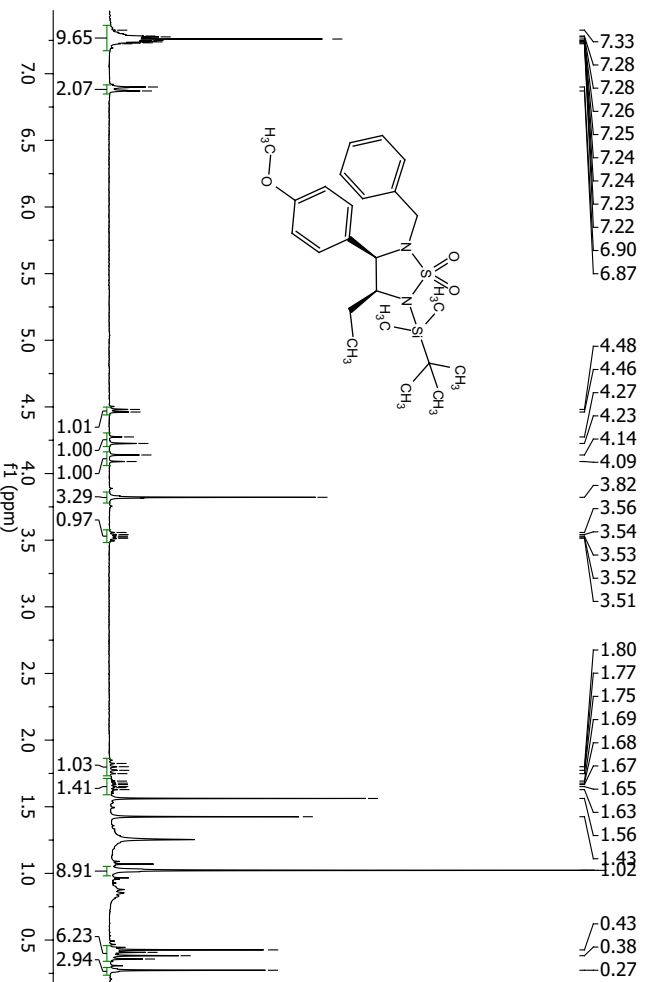


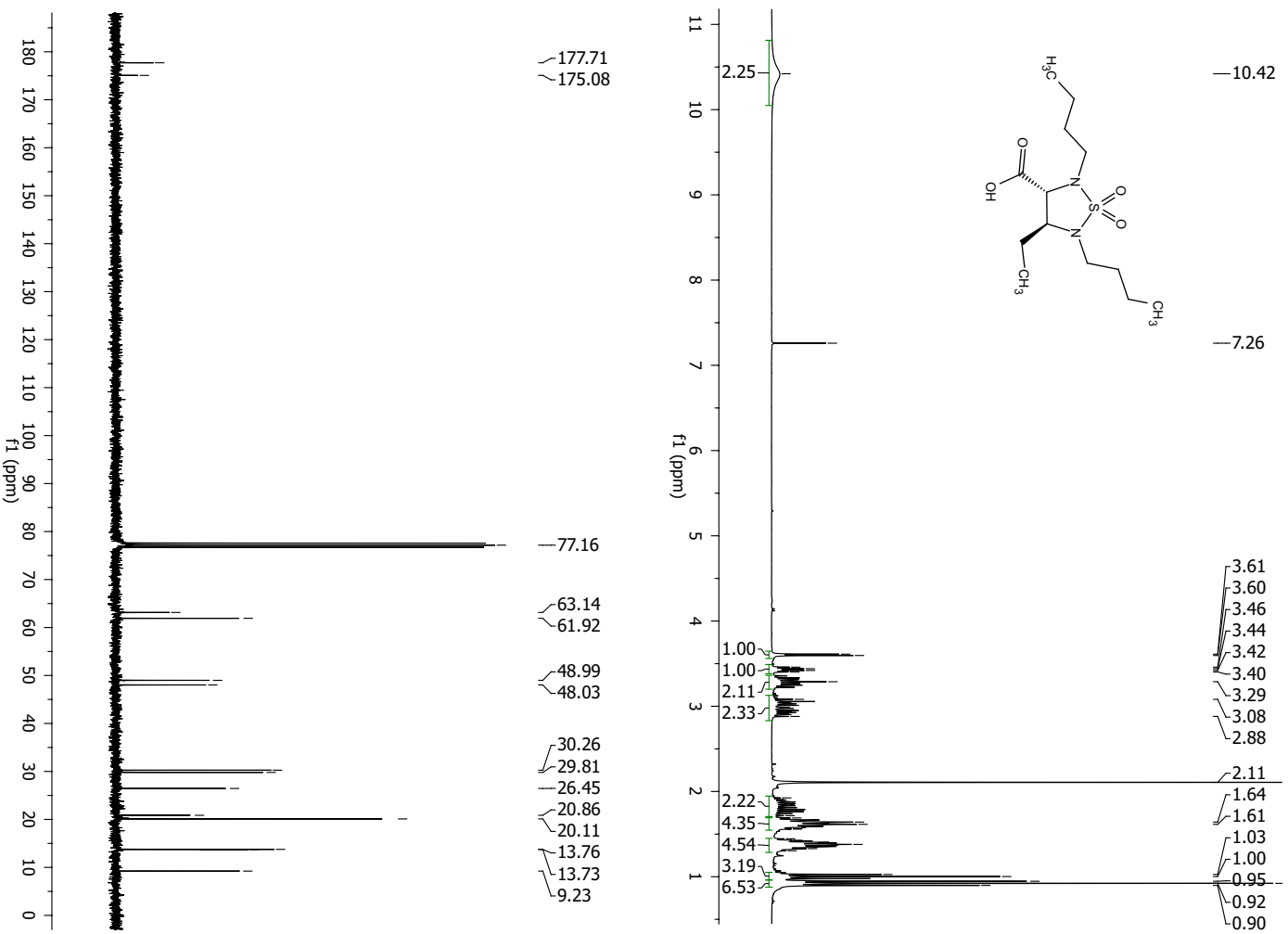
Verbindung *cis*-153a

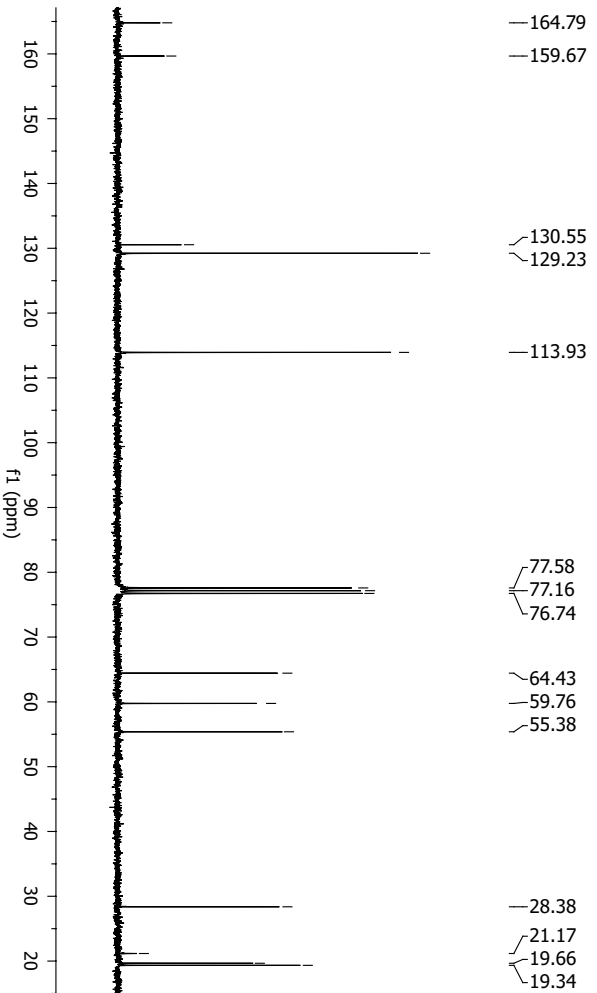
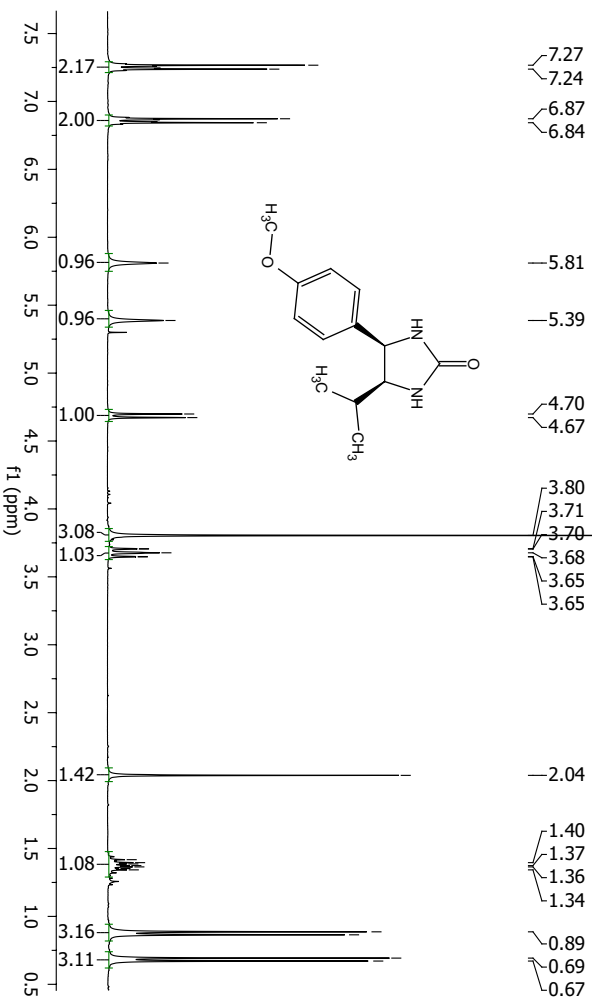
Verbindung *cis*-152b

Verbindung *cis*-155

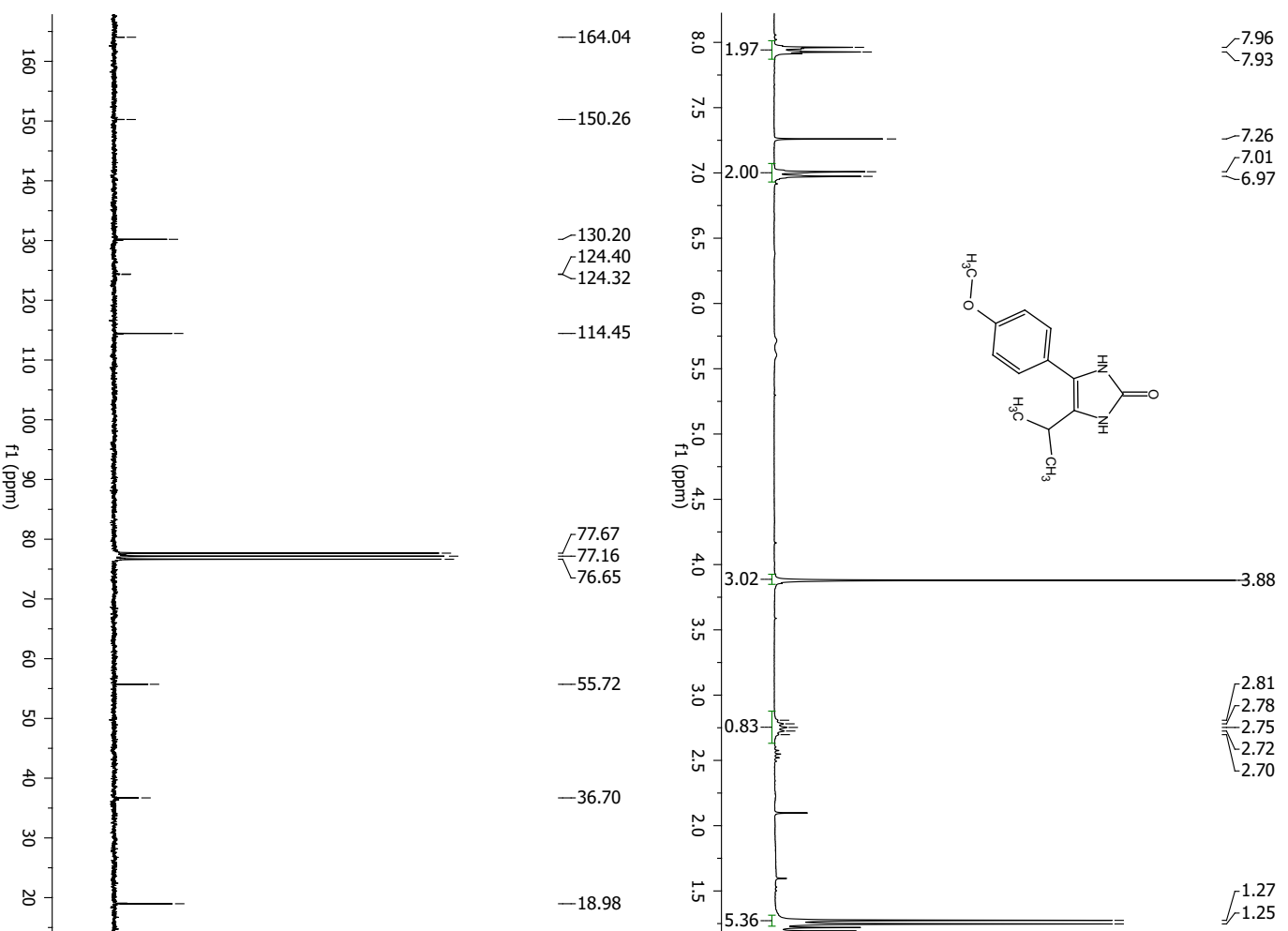
Verbindung *cis*-213

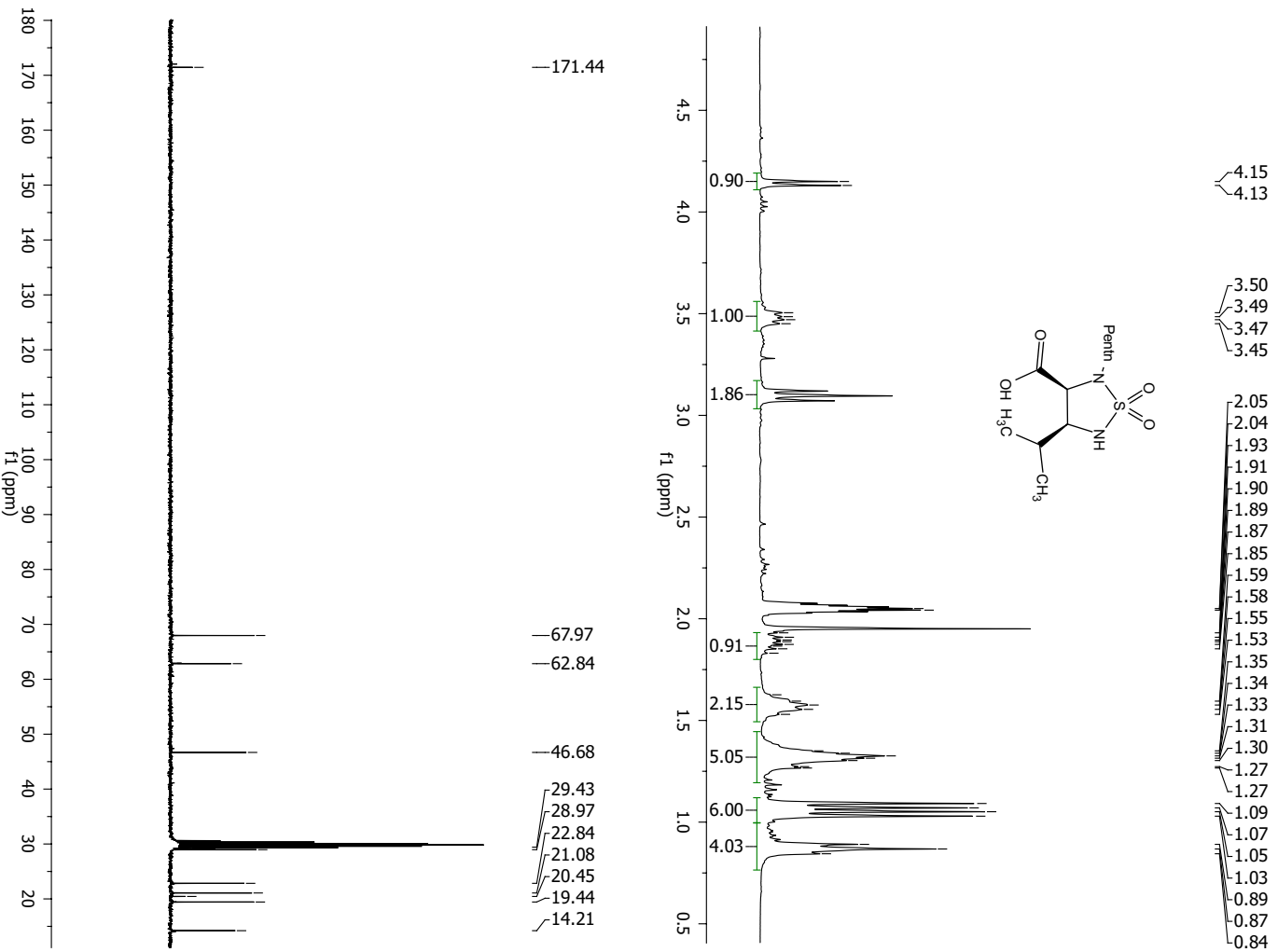


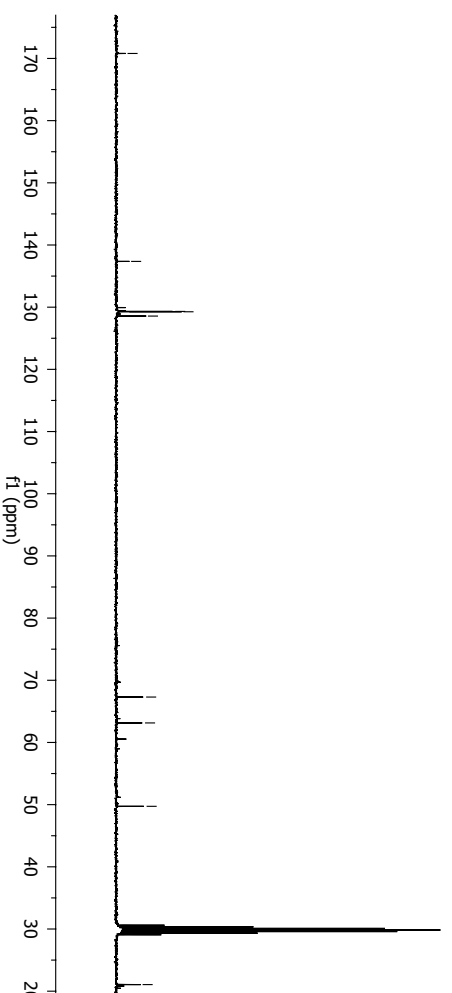
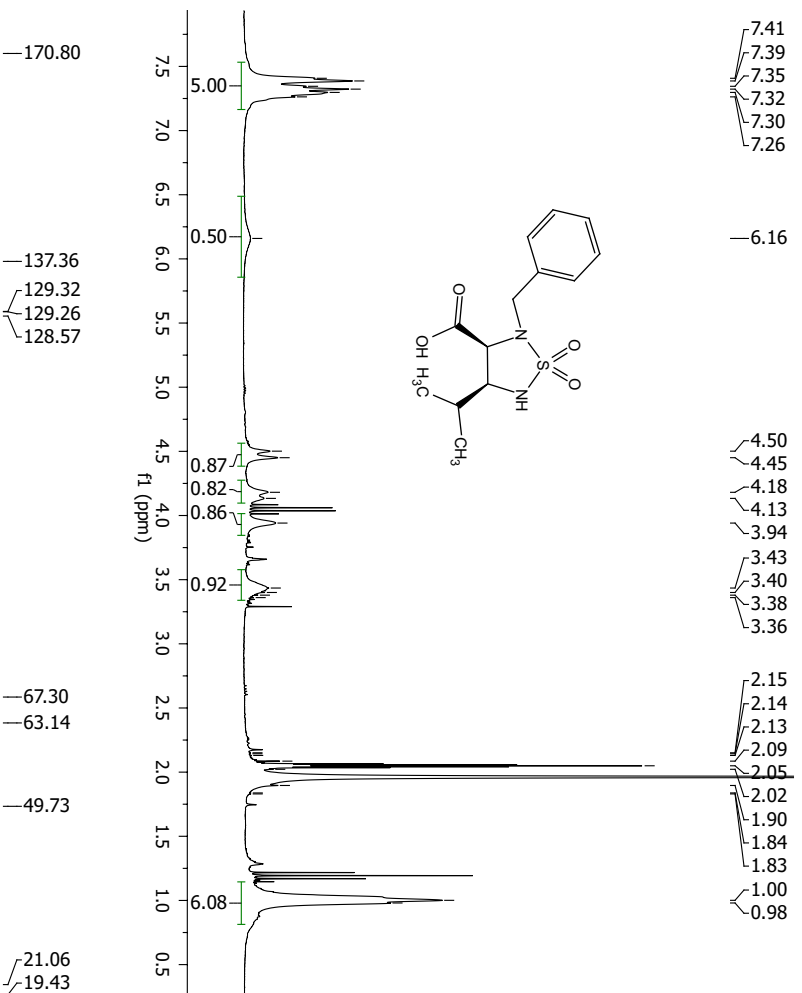
Verbindung *trans*-157

Verbindung *cis*-146

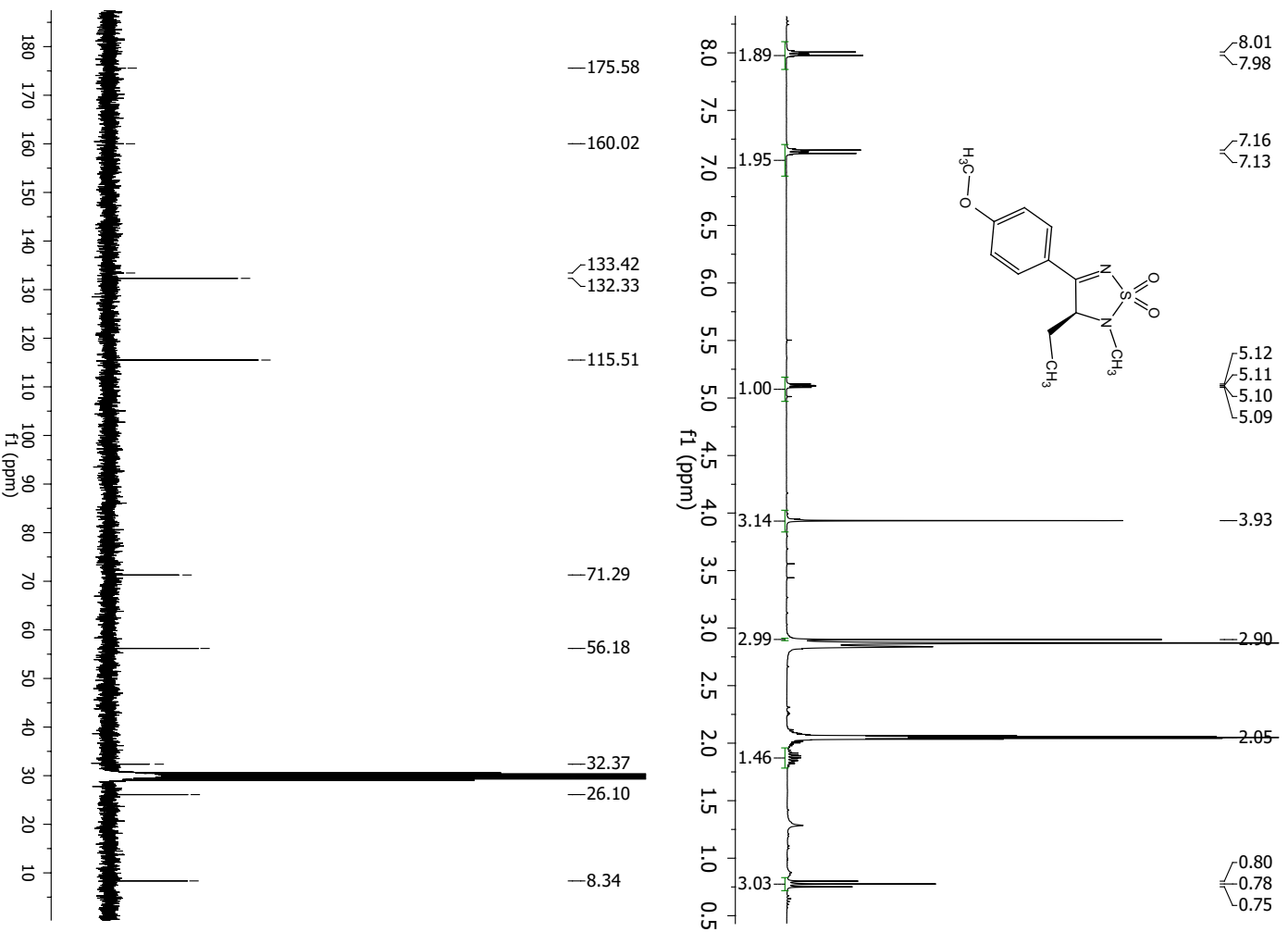
Verbindung 147



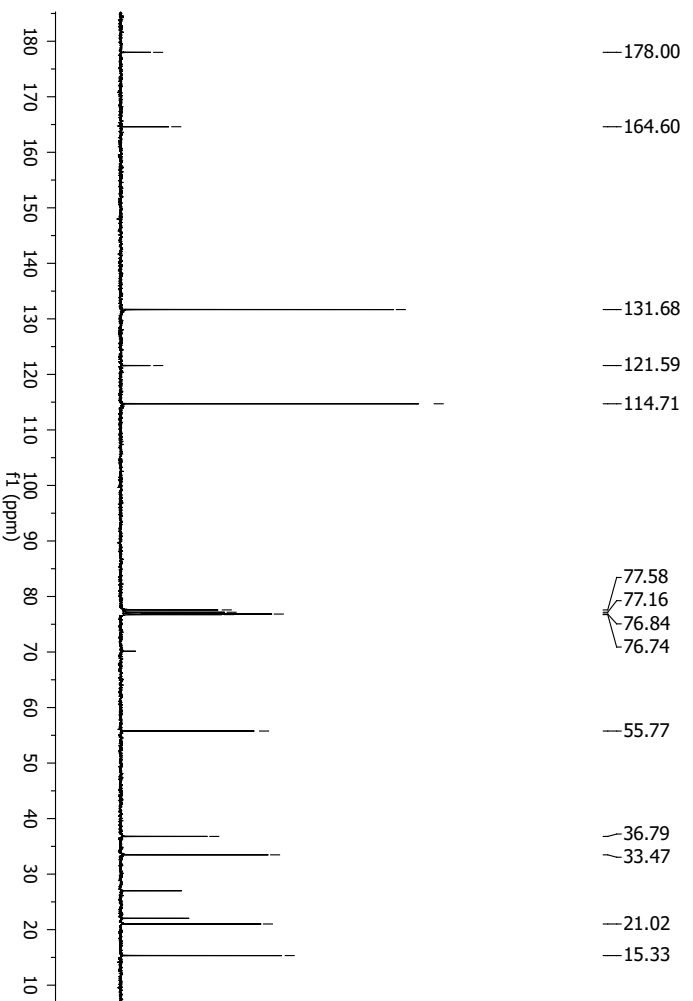
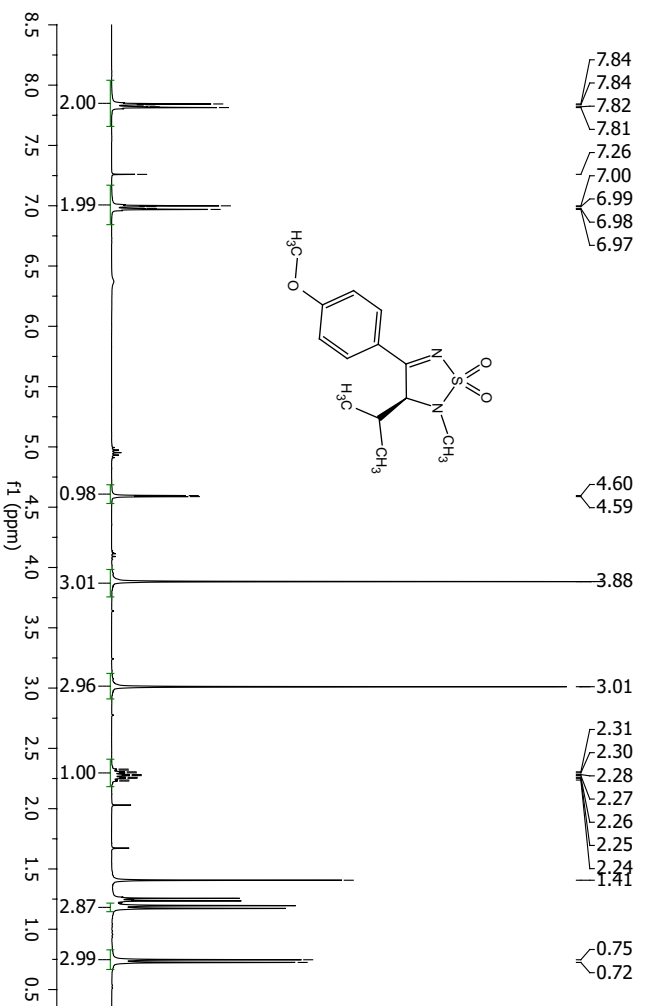
Verbindung *cis*-158a

Verbindung *cis*-158b

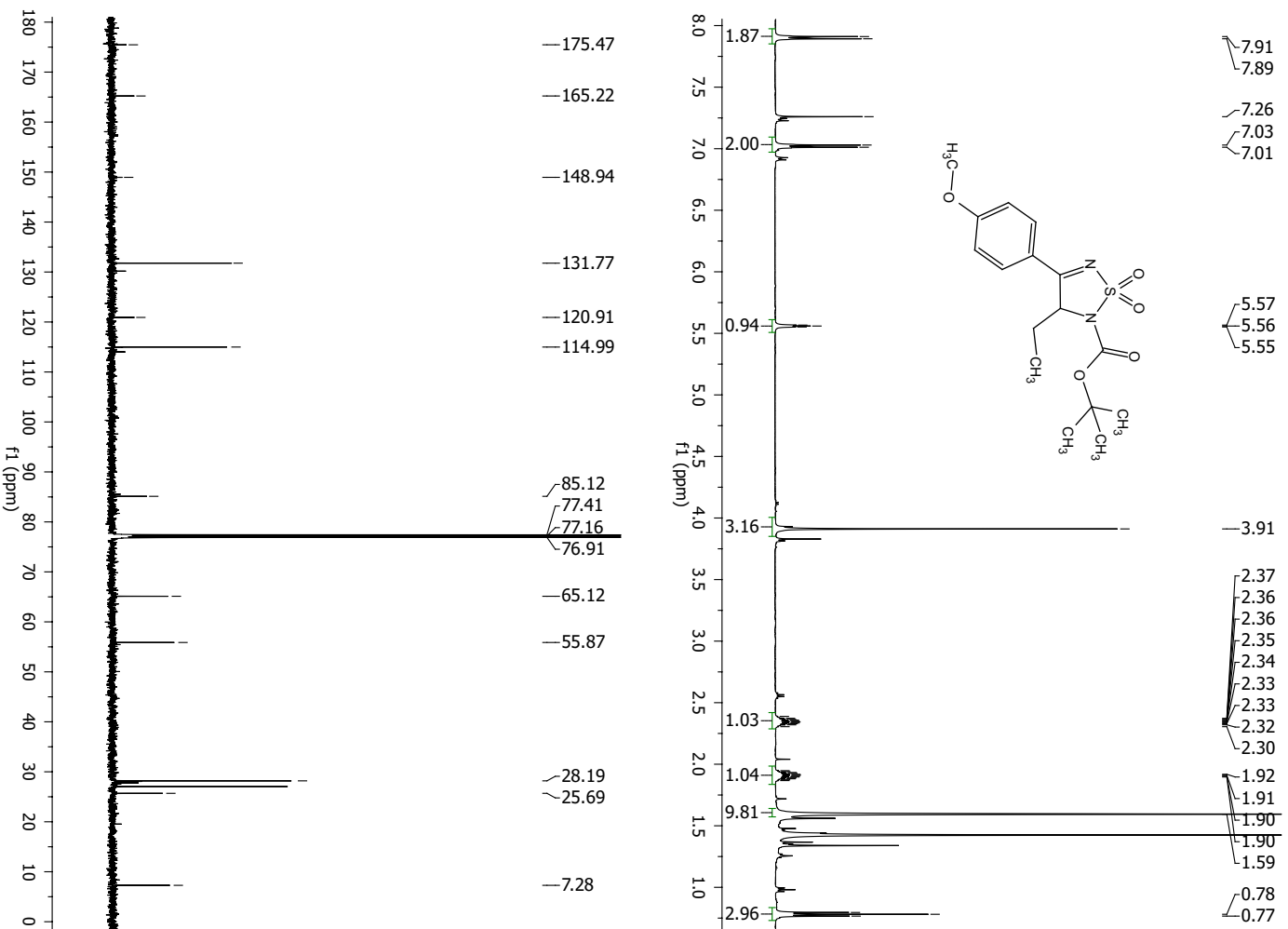
Verbindung 186



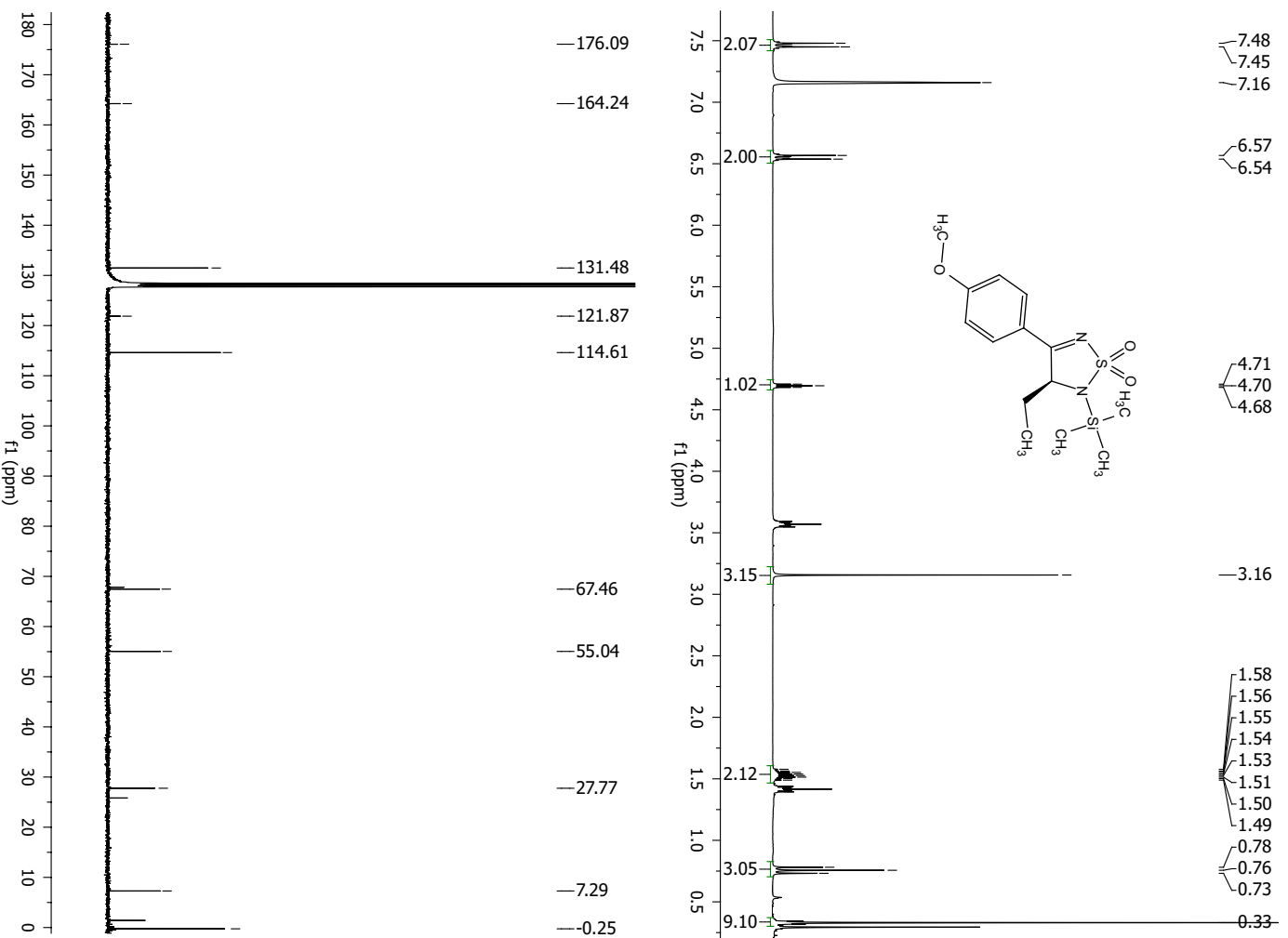
Verbindung 187



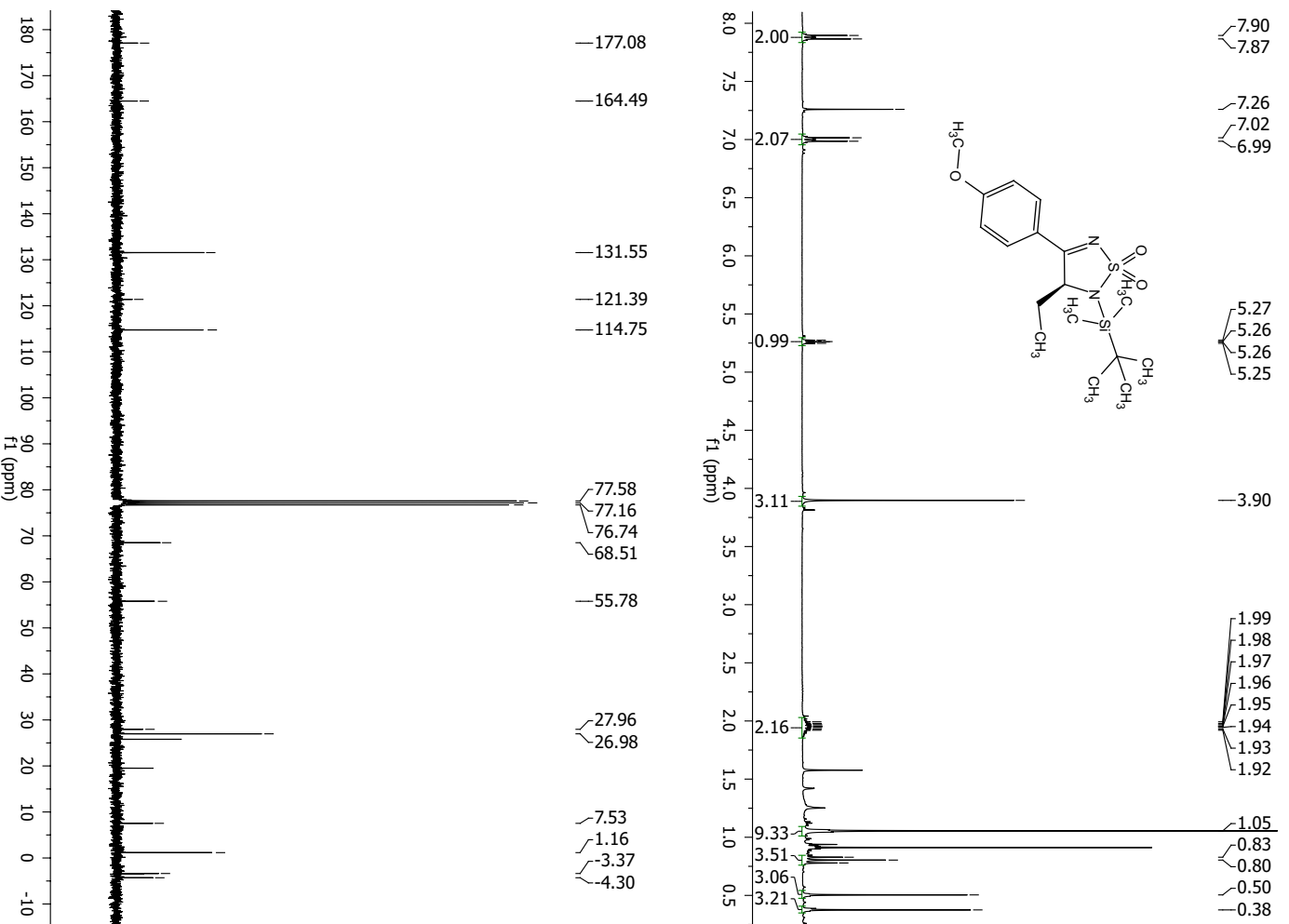
Verbindung 193



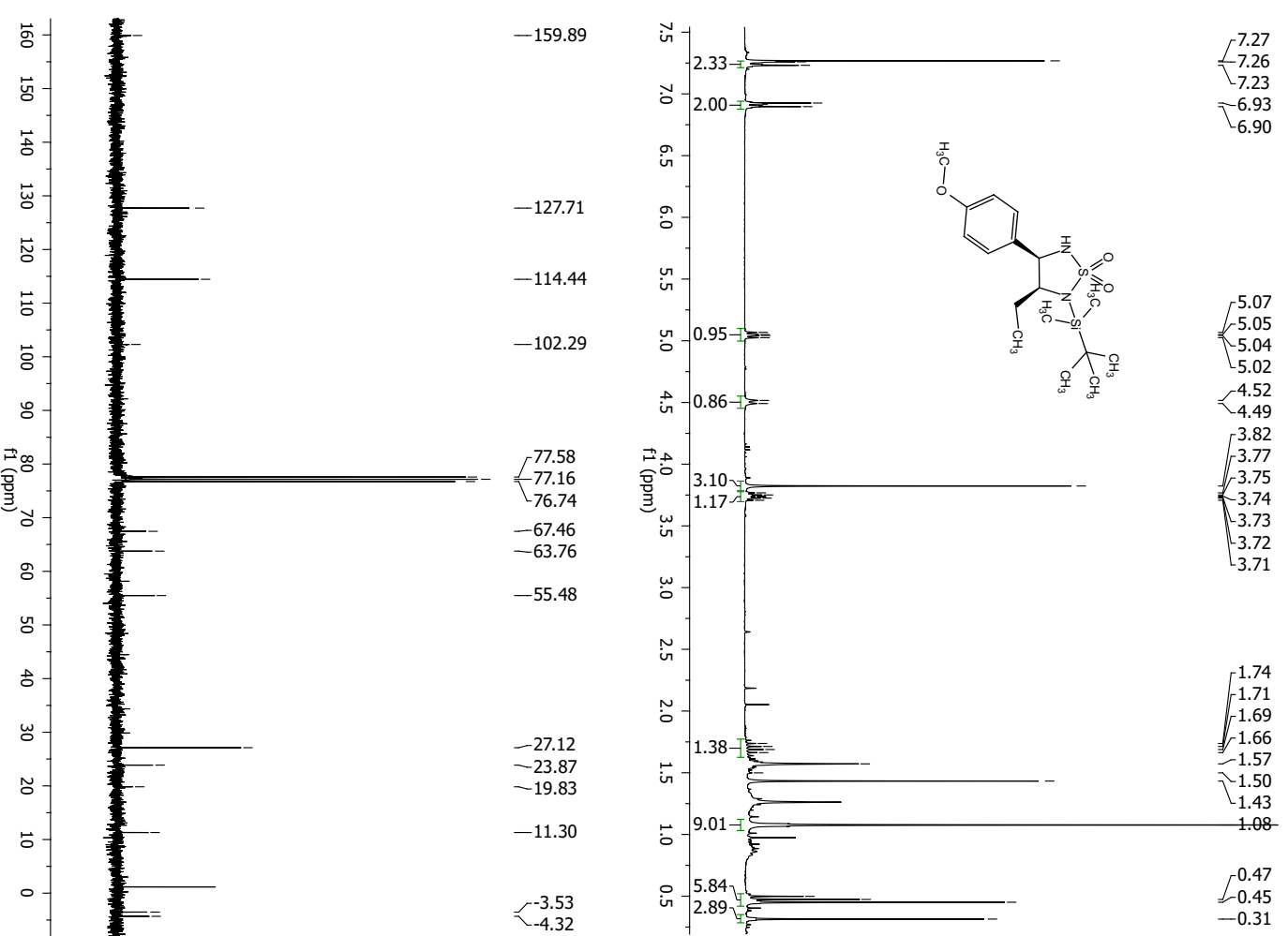
Verbindung 201



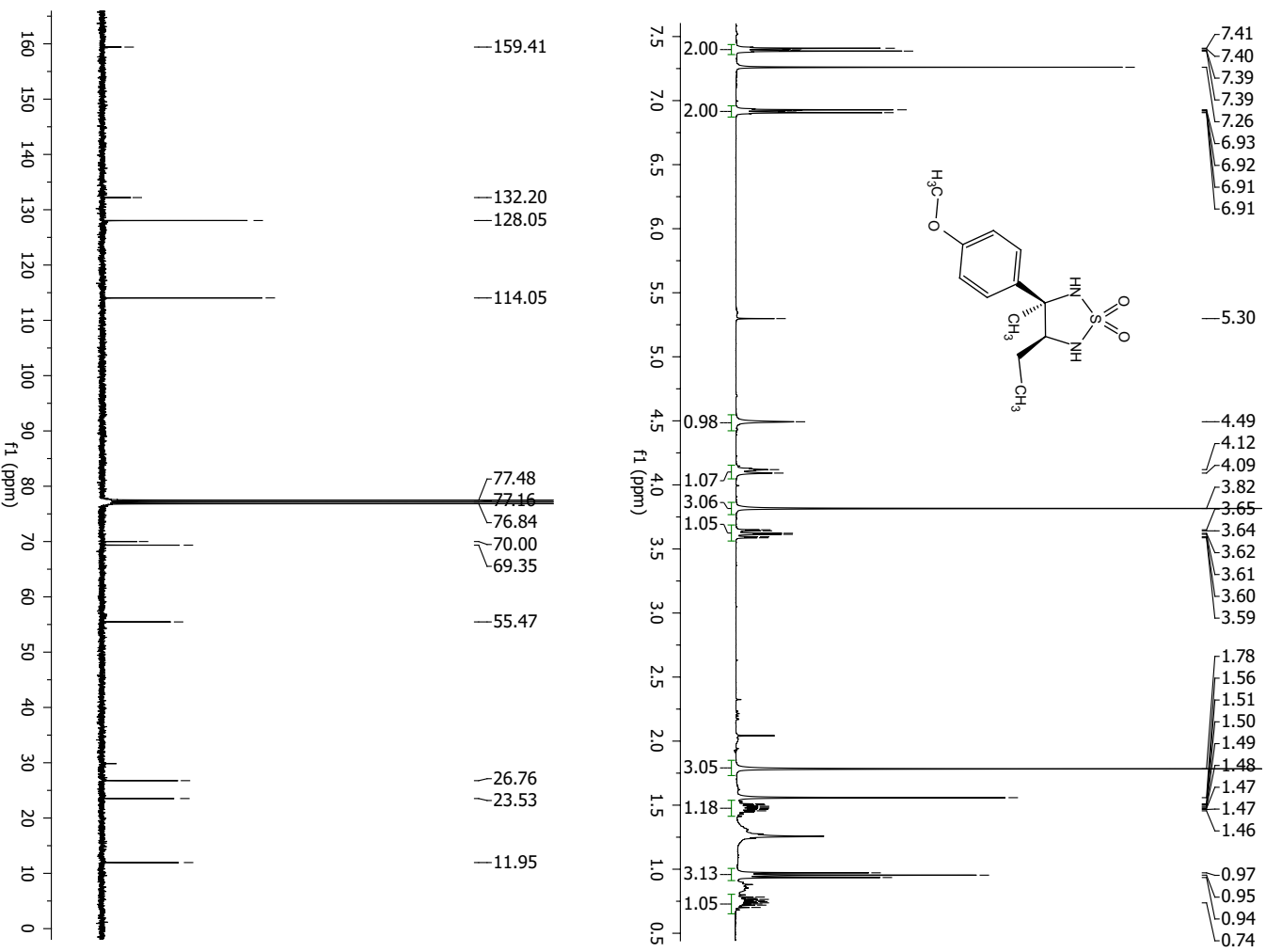
Verbindung 208



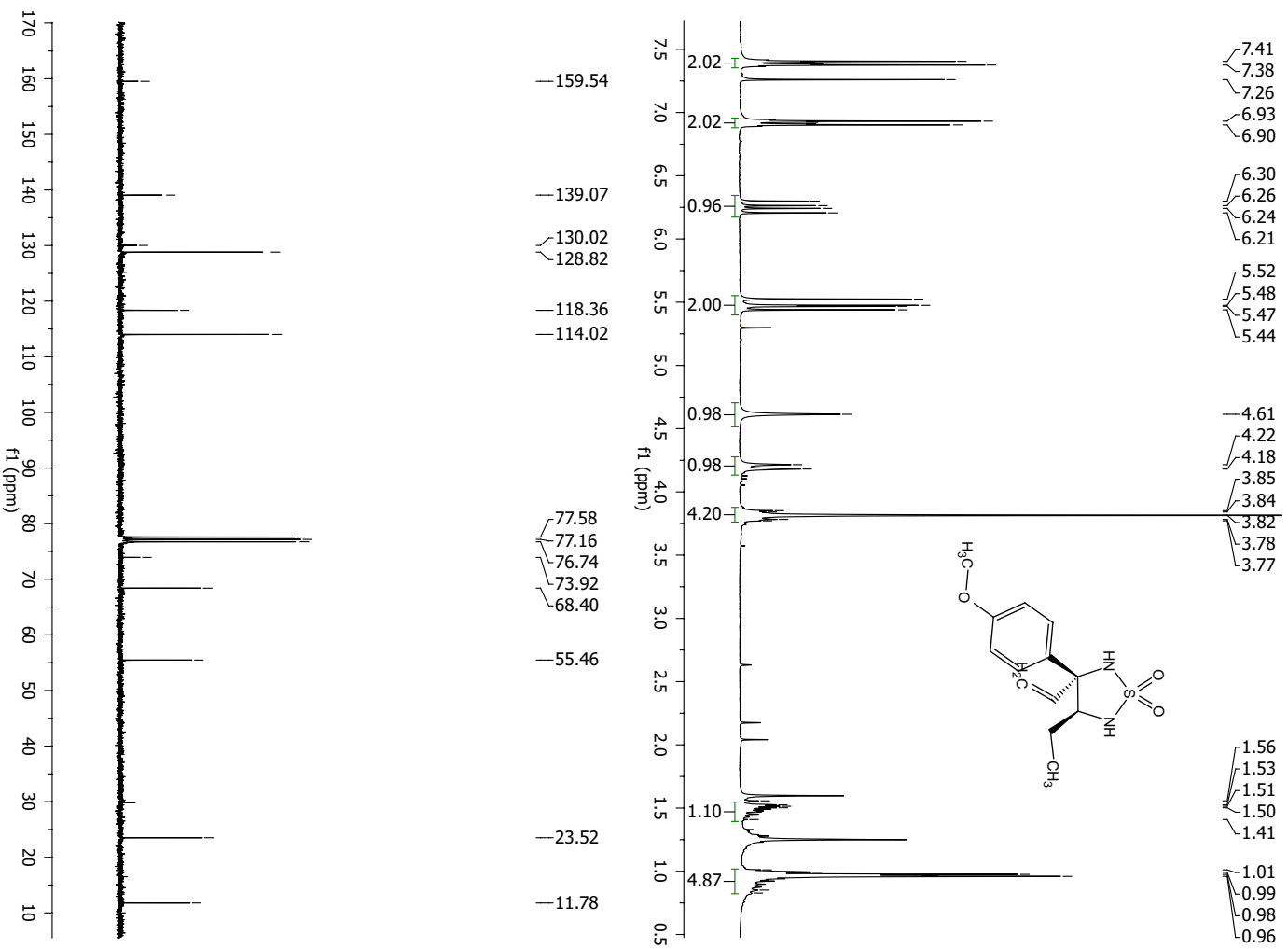
Verbindung 210



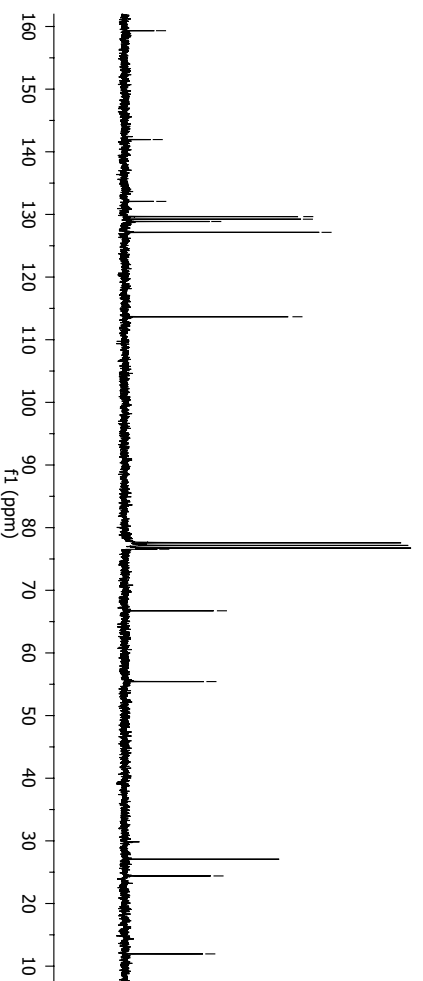
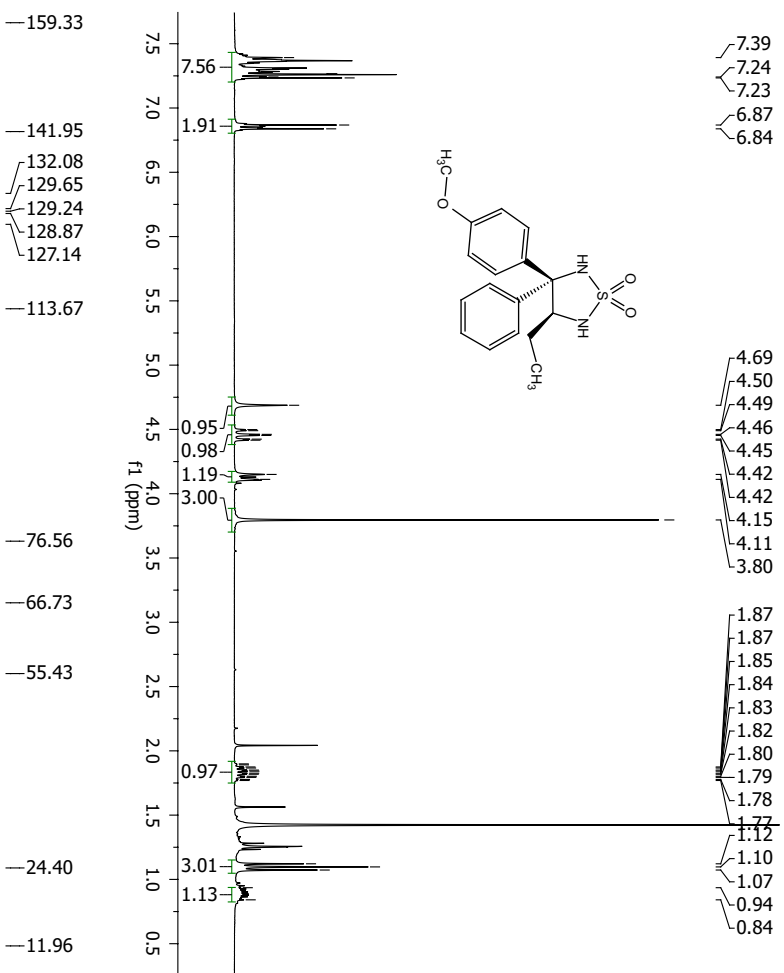
Verbindung 225a



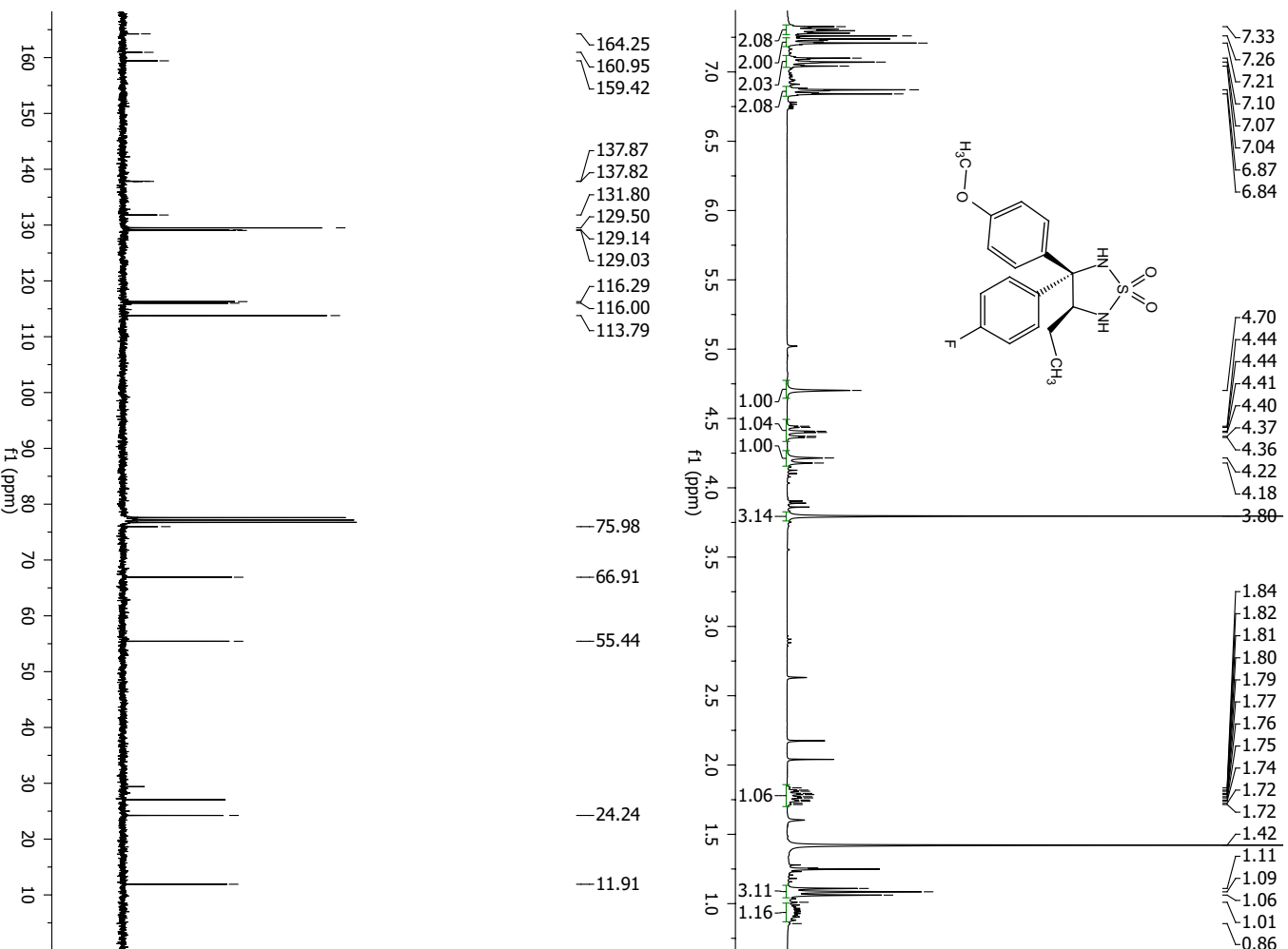
Verbindung 225b



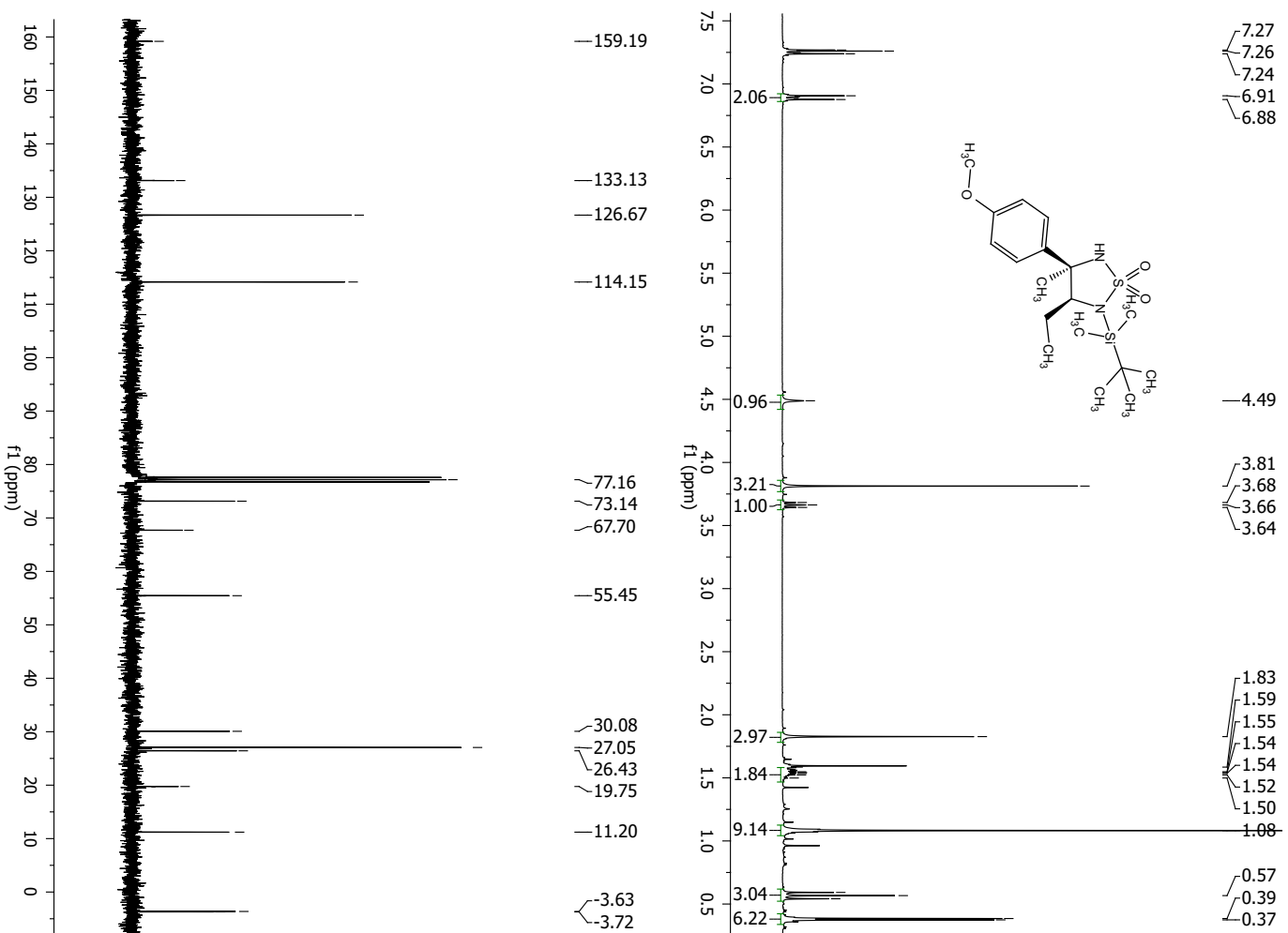
Verbindung 225c



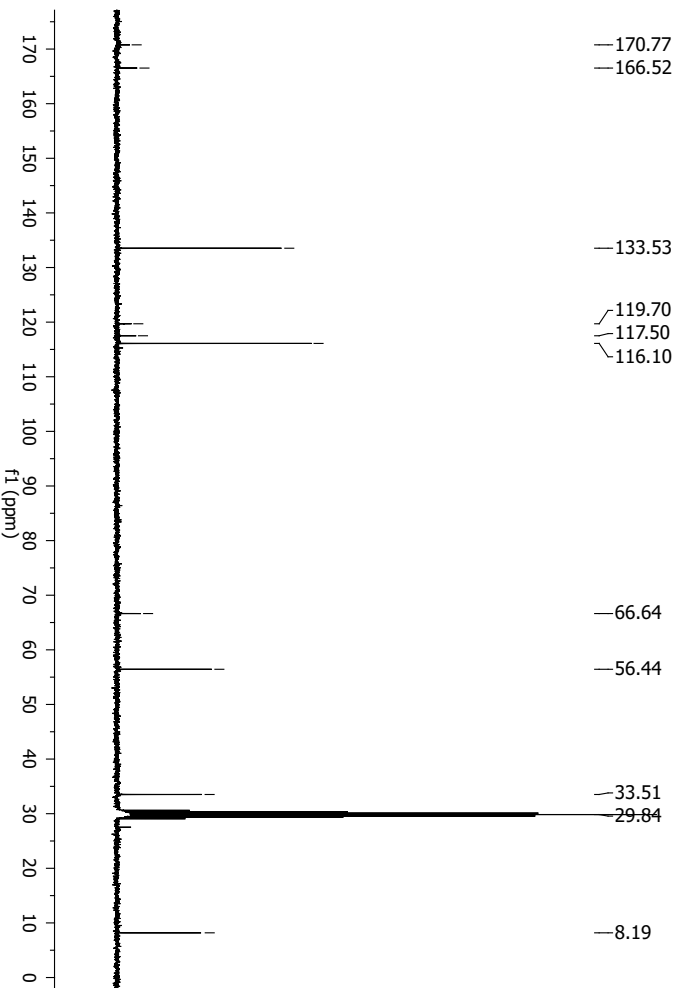
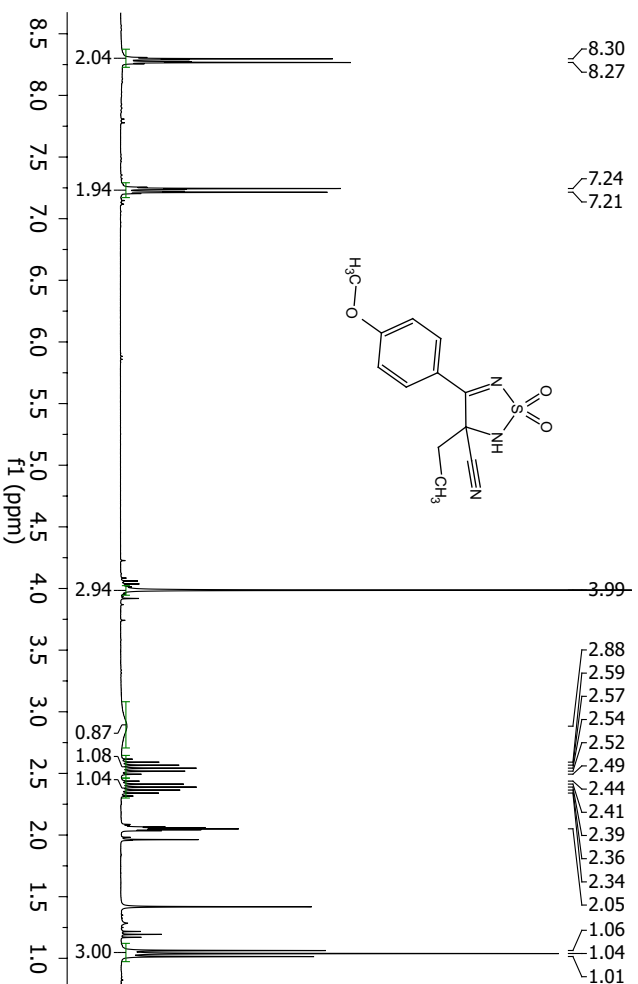
Verbindung 225d



Verbindung 227



Verbindung 252



H.2. Kristallographische Daten

Table 1: Crystal Data and Structure Refinement for (S)-**63c**

Crystal data	
Habitus, colour	plate, colorless
Crystal size	0.33 x 0.23 x 0.10 mm ³
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ Z = 4
Unit cell dimensions	a = 5.1292(3) Å α = 90°C b = 8.5021(6) Å β = 90°C c = 28.173(2) Å γ = 90°C
Volume	1228.58(15) Å ³
Cell determination	4112 peaks with Theta 1.4 to 27.1°C
Empirical formula	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₃ S
Formula weight	270.34
Density (calculated)	1.462 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.266 mm ⁻¹
F(000)	576
Data collection:	
Diffractometer type	STOE IPDS 2
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	1.45 to 26.93°C
Index ranges	-6 ≤ h ≤ 6, -10 ≤ k ≤ 10, -35 ≤ l ≤ 35
Data collection software	STOE X-AREA
Cell refinement software	STOE X-AREA
Data reduction software	X-PREP
Solution and refinement:	
Reflections collected	7960
Independent reflections	2666 [R(int) = 0.0242]
Completeness to theta = 25.25°C	100.0 %
Observed reflections	2351 [I > 2sigma(I)]
Reflections used for refinement	2666
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.5991 and 0.4742
Flack parameter (absolute struct.)	-0.05(5)
Largest diff. peak and hole	0.218 and -0.234 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	CH calculated, constr. ref., NH located, isotr. Ref.
Programs used	SIR 2011 SHELXL-97 (Sheldrick, 1997) DIAMOND STOE IPDS2 software
Data / restraints / parameters	2666 / 0 / 174
Goodness-of-fit on F ²	0.964
R index (all data)	wR2 = 0.0505
R index conventional [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0228

Table 2: Atomic Coordinates and Equivalent Isotropic Displacement Parameters (\AA^2)

	x	y	z	U(eq)	Occupancy
C1	0.2295(3)	0.67569(19)	0.54320(5)	0.0265(3)	1
C2	0.3638(3)	0.60719(17)	0.58634(5)	0.0218(3)	1
C3	0.4429(3)	0.43940(17)	0.57716(5)	0.0212(3)	1
C4	0.5482(2)	0.34129(18)	0.61906(4)	0.0214(3)	1
C5	0.4203(3)	0.36926(17)	0.66636(5)	0.0210(3)	1
C6	0.2059(3)	0.28409(17)	0.68125(5)	0.0222(3)	1
C7	0.0967(3)	0.30718(17)	0.72546(5)	0.0228(3)	1
C8	0.2028(3)	0.41711(17)	0.75559(5)	0.0223(3)	1
C9	0.4148(3)	0.50508(18)	0.74110(5)	0.0243(3)	1
C10	0.5221(3)	0.47934(19)	0.69727(5)	0.0235(3)	1
C11	0.5989(3)	0.70816(18)	0.59834(6)	0.0290(3)	1
C12	-0.0850(3)	0.34984(19)	0.81798(5)	0.0270(3)	1
N1	0.2153(2)	0.34529(14)	0.56312(4)	0.0217(2)	1
N2	0.5155(2)	0.17633(16)	0.60351(4)	0.0225(3)	1
O1	0.4015(2)	0.10231(12)	0.52049(3)	0.0261(2)	1
O2	0.06924(18)	0.07407(12)	0.57945(3)	0.0241(2)	1
O3	0.1186(2)	0.44561(12)	0.80039(3)	0.0266(2)	1
S1	0.29013(6)	0.16054(4)	0.56348(1)	0.02086(8)	1

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

Danksagung An der Entstehung der vorliegenden Arbeit hat eine große Anzahl von Personen entscheidenden Anteil. Zuallererst gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Paultheo von Zezschwitz für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, für sein permanentes Interesse an dieser Forschungsarbeit sowie für die vielen in diesem Zusammenhang geführten produktiven Diskussionen und wertvollen Anregungen. Ebenso bedanke ich mich für die gute Zusammenarbeit und seine Hilfe bei der Veröffentlichung von Teilen dieser Arbeit, für die Möglichkeit, Teile dieser Arbeit extern präsentiert haben zu dürfen und nicht zuletzt für seine finanzielle Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. Hilt danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Ohne die große Schar fleißiger Helfer, die oftmals im Hintergrund arbeiten, wäre das Anfertigen dieser Arbeit ebenfalls nicht möglich gewesen. Hier gilt mein Dank allen Mitarbeitern der Serviceabteilungen des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität.

Ganz besonders danke ich Anja Fischer für ihre Hilfe und Unterstützung bei allen administrativen und organisatorischen Fragen, die einen reibungslosen Ablauf der Laboralltage erst ermöglicht haben. Dennis Rabenau und Florian Hett gilt mein Dank für die Übernahme dieser und jener Routinearbeiten, die die Durchführung etlicher Experiment beschleunigt haben.

Lars Finger, Niels Münster, Lea Mohr und Manuel Hartweg danke ich für die neuen Impulse, die sie mir und diesem Projekt durch gelungene Vertiefungspraktika im Rahmen dieser Arbeit gegeben haben.

Das Gelingen einer Arbeit hängt immer maßgeblich davon ab, in welchem Umfeld und unter welchen Bedingungen sie entstanden ist. Aus diesem Grund bedanke ich mich bei allen Mitgliedern des AK 42 für das hervorragende Arbeitsklima, viele anregende Diskussionen, ihre Hilfsbereitschaft aber auch für die angenehmen Stunden nach der Arbeit. Mein besonderer Dank gilt dabei den „alten“ Weggefährten Johannes Westmeier, Sandra Gebhardt, Christopher Pfaff, Fabian Fischer, Jan Bernhammer, Tobias Bender und in besonderem Maße Andreas Kolb und Christian Müller. Ihr habt dafür gesorgt, dass mir dieser Lebensabschnitt in unvergesslicher Erinnerung bleiben wird.

Mein größter Dank aber gilt meiner Frau Silke und meiner Tochter Leni Marie. Ihr seid mir Tag für Tag neue Inspiration, geht mit mir durch Dick und Dünn und gebt mir jeden Tag neue Kraft.